

**3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für
heterocyclische Verbindungen**

HABILITATIONSSCHRIFT
zur Erlangung der venia legendi
vorgelegt
der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Heinz Heimgartner

Zürich 1979

1980

3-Amino-2H-azirine, neue Synthone für heterocyclische Verbindungen

HABILITATIONSSCHRIFT
zur Erlangung der *venia legendi*
vorgelegt
der Philosophischen Fakultät II
der Universität Zürich

von
Heinz Heimgartner

Zürich 1979



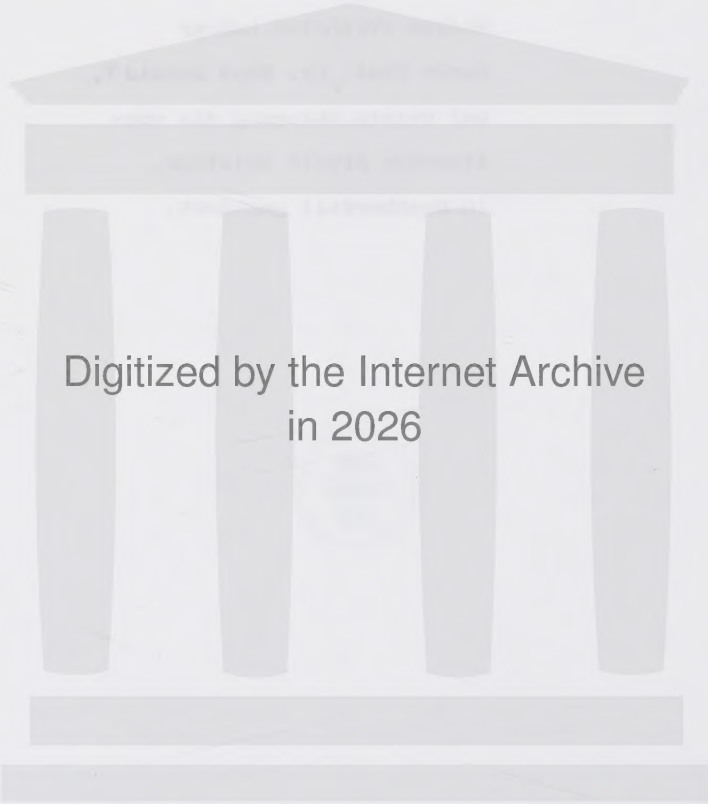
Meinem verehrten Lehrer

Herrn Prof. Dr. Hans Schmid†,

auf dessen Anregung die vor-

liegende Arbeit entstand,

in Dankbarkeit gewidmet.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41507202_0019

Inhaltsverzeichnis

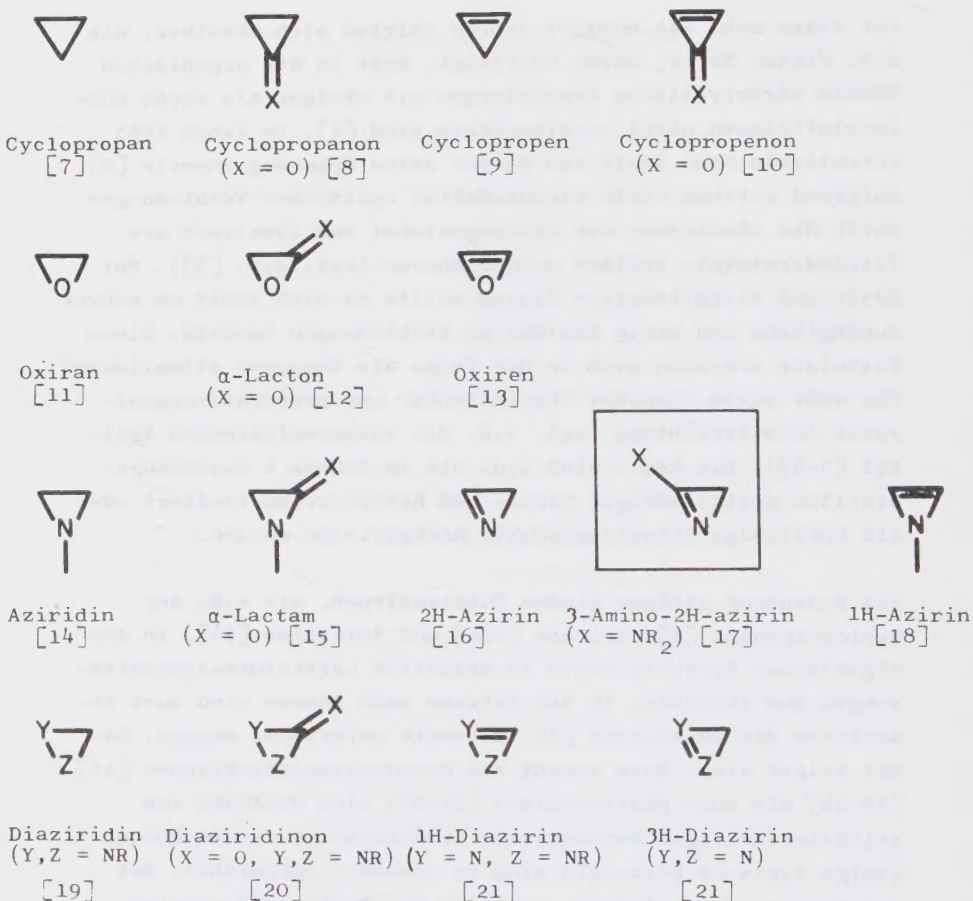
1. Einleitung	7
2. Synthese und Struktur von 3-Dialkylamino-2H-azirinen	10
3. Spaltungstypen der 3-Amino-2H-azirine	14
4. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit Brönsted-Säuren	20
4.1. Mit OH-aciden Verbindungen	20
4.2. Mit SH-aciden Verbindungen	36
4.3. Mit NH-aciden Verbindungen	37
5. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit andern Elektrophilen	76
5.1. Umsetzungen mit Heterokumulenen	76
5.1.1. Mit Schwefelkohlenstoff	78
5.1.2. Mit Isothiocyanaten	95
5.1.3. Mit Isocyanaten	114
5.1.4. Mit Ketenen	121
5.2. Umsetzungen mit Cyclopropenonen und -thionen	131
5.3. Umsetzungen mit Halogenaromaten und -chinonen	146
5.4. Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden	156
5.5. Umsetzungen mit Metallkomplexen bzw. -salzen	162
6. Photochemische Reaktionen	167
7. Zusammenfassung	173
8. Literaturverzeichnis	177

1. Einleitung

Vor etwas mehr als hundert Jahren zeigten sich Chemiker, wie z.B. Viktor Meyer, davon überzeugt, dass in der organischen Chemie carbocyclische Verbindungen mit weniger als sechs Kohlenstoffatomen nicht existenzfähig sind [1]. Im Jahre 1885 formulierte dann Adolf von Baeyer seine Spannungstheorie [2], aufgrund welcher viele Eigenschaften cyclischer Verbindungen durch die Abweichung der Bindungswinkel vom Idealwert des Tetraederwinkels erklärt werden können (vgl. z.B. [3]). Bei drei- und viergliedrigen Ringen sollte es sich somit um schwer zugängliche und wenig beständige Verbindungen handeln. Diese Postulate erwiesen sich in der Folge als äusserst stimulierend für sehr viele Chemiker theoretischer und präparativorganischer Arbeitsrichtung (vgl. z.B. die zusammenfassenden Artikel [4-6]). Bis heute sind u.a. die in Schema 1 zusammengestellten dreigliedrigen Carbo- und Heterocyclen isoliert oder als kurzlebige Zwischenprodukte nachgewiesen worden.

Die Bedeutung einiger dieser Substanztypen, wie z.B. der Cyclopropenone [8], Oxirane [11a] und Aziridine [14], in der organischen Synthese kommt in aktuellen Literaturzusammenfassungen zum Ausdruck. In den letzten zehn Jahren sind auch Reaktionen der 2H-Azirine [16] intensiv untersucht worden. Dabei zeigte sich, dass sowohl via Grundzustandsreaktionen [16] [22-24] als auch photochemisch [25-27] eine Vielzahl von stickstoffhaltigen Heterocyclen synthetisiert werden können. Einige typische Beispiele sind in Schema 2 aufgeführt. Bei der Photolyse der 3-Aryl- und auch der 3-Alkyl-2H-azirine werden unter Spaltung der C(2),C(3)-Bindung reaktive Zwischenprodukte gebildet [28-30], die aufgrund ihrer 1,3-dipolaren Reaktivität als Benzonitril-methylyde betrachtet werden [25] [26].

Schema 1

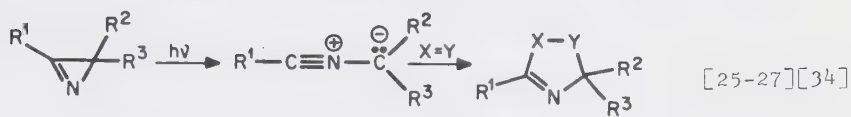
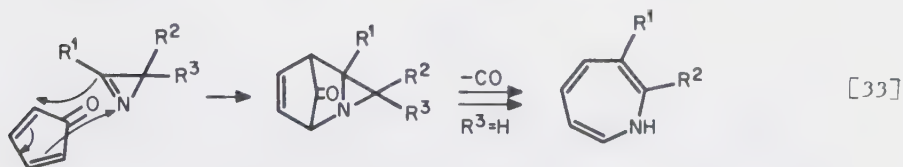
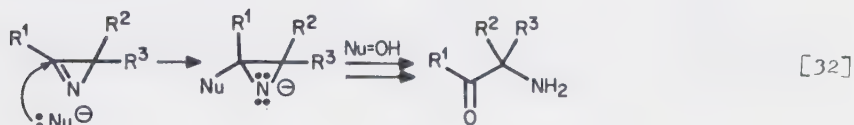
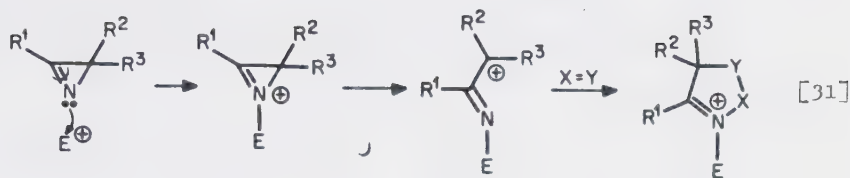


→ Zunahme der Ringspannung

X = CR₂, NR, O, S

Y, Z = Heteroatome (N, O, S)

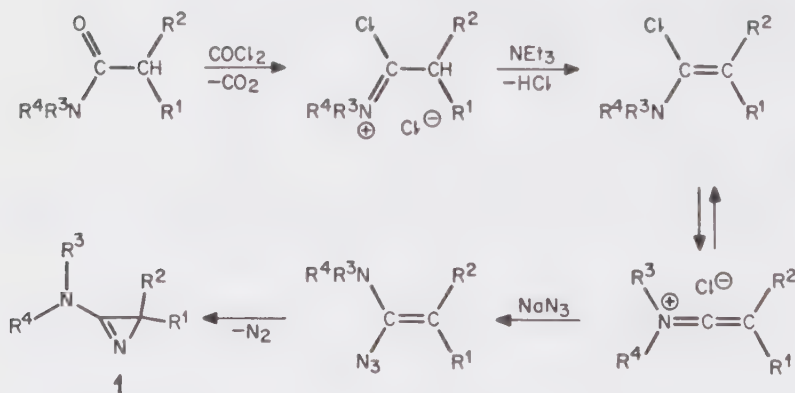
Schema 2



2. Synthese und Struktur von 3-Dialkylamino-2H-azirinen

Rens & Ghosez publizierten 1970 erstmals eine Synthese für 2H-Azirine, die an C(3) einen Aminosubstituenten tragen [35] [36] (Schema 3). Diese dreigliedrigen Heterocyclen vom Typ 1 stellten vielversprechende Substrate dar, da die Amidinfunktion gleichzeitig Teil der gespannten 2H-Azirinstruktur ist ¹⁾. Auf dem im Schema 3 skizzierten Wege sind nur an C(2) disubstituierte 3-Dialkylamino-2H-azirine herstellbar; 3-(N-Alkyl-N-aryl)-Derivate von 1 sind durch ein leicht modifiziertes Verfahren via die entsprechenden Thioamide zugänglich [39] (vgl. auch [36]).

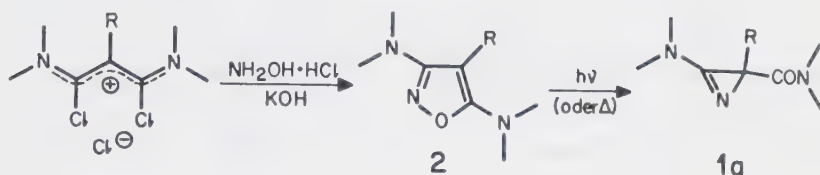
Schema 3



- 1) Die Ringspannung von 2H-Azirinen ist nicht bekannt. Es darf aber angenommen werden, dass sie einen ähnlichen Wert wie Cyclopropan (224,5 kJ/mol [37]) aufweist, da die Ringspannung des Aziridins (115,8 kJ/mol [38]) praktisch gleich gross wie diejenige von Cyclopropan (115,4 kJ/mol [37]) ist.

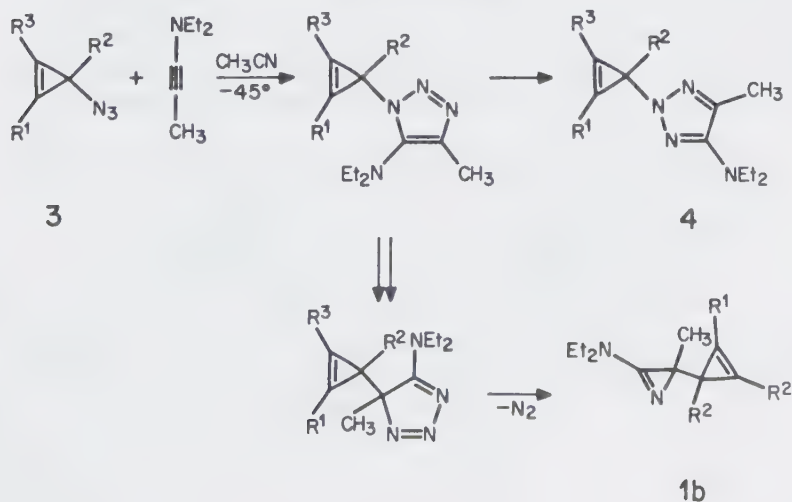
Kürzlich wurde von Viehe et al. ein zweiter Zugang zu 3-Amino-2H-azirinen veröffentlicht [40] (Schema 4). Durch die im Prinzip bekannte Umlagerung von Isoxazolen in 2H-Azirine [22] [41] (vgl. auch [42]) können damit Aminoazirine vom Typ 1a erhalten werden, die z.B. an C(2) monosubstituiert sind (R = H).

Schema 4

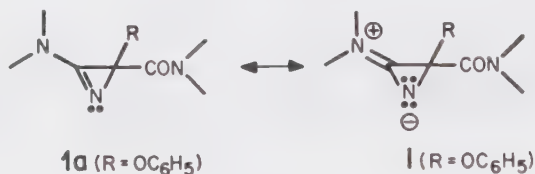


3-Diäthylamino-2H-azirine werden neben Triazolen des Typs 4 in Ausbeuten um 20% auch bei der Umsetzung von 2-Cyclopropen-1-yl-aziden (3) mit N,N-Diäthyl-1-propinylamin in Acetonitril bei -45° gebildet [43]. Als Bildungsmechanismus wurde die in Schema 5 skizzierte Reaktionssequenz vorgeschlagen.

Schema 5



Die Struktur des 3-Dimethylamino-2-dimethylcarbamoyl-2-phenoxy-2H-azirins (1a, $R = OC_6H_5$) wurde durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse gesichert [44]. Die dabei ermittelten Bindungslängen von 1,279 Å für die endocyclische und 1,317 Å für die exocyclische C,N-Bindung ²⁾ zeigen, dass die mesomere Grenzstruktur I einen wesentlichen Beitrag zur Gesamtstruktur liefert.

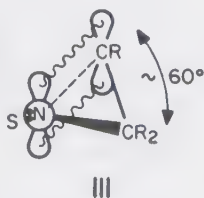
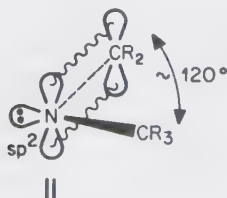


Die Ringspannung der Aminoazirine vom Typ 1 ist aus den IR.- und ¹³C-NMR.-Spektren ersichtlich: Die Absorption für die C=N-Streckschwingung erscheint in Chloroform im Bereich von 1768-1802 cm⁻¹ ³⁾ während nichtgespannte Amidine bei 1590-1680 cm⁻¹ absorbieren [45]. Im ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃) treten die Signale für C(2) und C(3) des 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirins (1, R¹-R⁴ = CH₃) bei 39,8 bzw. 168,1 ppm auf ⁴⁾, während die entsprechenden Signale in 3,6-Bis(N,N-dimethylamino)-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydropyrazin bei 54,5 bzw. 162,6 ppm liegen [47]. Die Basizität von 1 (R¹-R⁴ = CH₃, pK_b = 7,1 [48]) ist deutlich geringer als diejenige des vergleichbaren N,N,N'-Trimethylisobutyramidins (pK_b = 3,0

- 2) Für C=N-Bindungen in Iminen wird eine mittlere Bindungslänge von 1,24 Å, für C-N-Bindungen in Aminen eine solche von 1,47 Å angegeben.
- 3) 3-Aryl- und 3-Alkyl-2H-azirine weisen die C=N-Absorption bei ca. 1740 bzw. 1760 cm⁻¹ auf [16] [31].
- 4) C(2) und C(3) des 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2H-azirins absorbieren bei 33,8 bzw. 177,4 ppm (vgl. dazu [31] [46]).

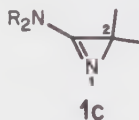
[48]). Der gleiche Trend wird beim Uebergang von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2H-azirin, für welches ein pK_b von ca. 14 abgeschätzt werden kann [49], zum Acetophenon-N-methylimin ($pK_b = 6$ [48]) beobachtet ⁵⁾.

- 5) Die geringere Basizität der 2H-Azirine im Vergleich zu den nichtgespannten Amidinen bzw. Iminen kann mit der Modellvorstellung von unterschiedlichen Hybridisierungen des Stickstoffatoms erklärt werden. Während die energetisch günstigste Geometrie in offenkettigen C=N-Verbindungen eine sp^2 -Hybridisierung des N-Atoms mit Interorbitalwinkeln von ca. 120° erlaubt, ist in den Dreiringverbindungen aus Ringspannungsgründen ein nichthybridisiertes N-Atom mit Interorbitalwinkeln von ca. 90° günstiger. Das freie Elektronenpaar ist demzufolge im ersten Fall in einem sp^2 -Orbital (II), im zweiten Falle in einem s-Orbital lokalisiert (III).



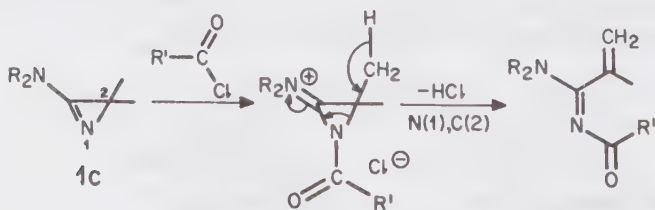
3. Spaltungstypen der 3-Amino-2H-azirine

Wenn 3-Amino-2H-azirine vom Typ 1 in organischen Synthesen vielseitige Anwendung finden sollen, müssen die drei Bindungen des Dreiringes, nämlich die N(1),C(2)-, C(2),C(3)- und N(1),C(3)-Bindung, selektiv zu öffnen sein. Im folgenden soll gezeigt werden, dass dies tatsächlich der Fall ist. Dabei wird als Standardvertreter das 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1c, R = CH₃) gewählt.



N(1),C(2)-Spaltung: Carbonsäurechloride setzen sich mit 1c schon bei Raumtemperatur zu N²-Acyl-methacrylamidinen um [50][51] (Schema 6). Die Reaktion verläuft über eine N-Acylierung des Azirins 1c gefolgt von Öffnung des Aziridinringes, wobei die ursprüngliche N(1),C(2)-Einfachbindung gespalten wird.

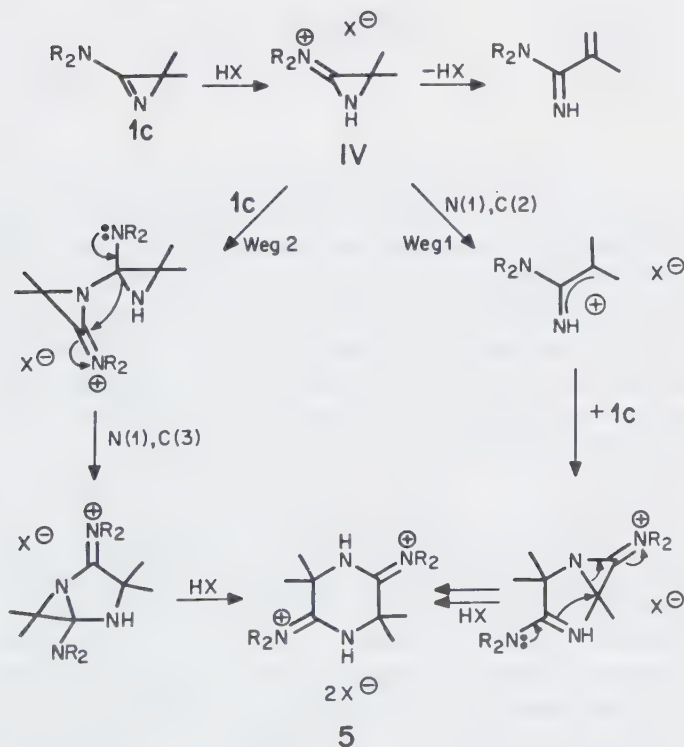
Schema 6



Auch bei der Umsetzung von 1c mit starken Säuren wie z.B. HClO₄, HCl, HF oder Sulfonsäuren [35] [48] [52] werden Methacrylamidine als Reaktionsprodukte gefunden (Schema 7). Der

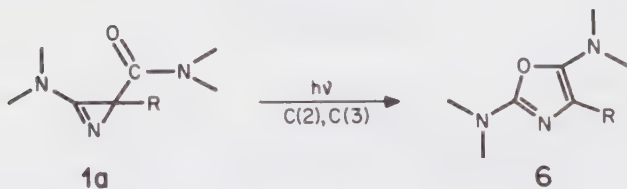
Bildungsmechanismus entspricht dem in Schema 6 gezeigten. Ob die in vielen Fällen als Hauptprodukte zu beobachtenden 3,3,6,6-Tetramethylpiperazin-2,5-bis(N,N-dialkyliminium)-salze vom Typ 5 via 1-Aza-allylkationen, d.h. unter Spaltung der N(1),C(2)-Bindung des Aminoazirins 1c, oder via Weg 2 und Ringöffnung der ursprünglichen N(1),C(3)-Bindung entstehen, kann anhand der vorliegenden Ergebnisse nicht entschieden werden. Eine Differenzierung der Wege 1 und 2 wäre nur möglich, wenn ein Gemisch aus doppelt markiertem, z.B. 1-¹⁵N, 3-¹³C-1c und nicht markiertem 1c eingesetzt würde.

Schema 7



C(2),C(3)-Spaltung: Dieser Ringöffnungsmodus, der bei der Photolyse von 3-Alkyl- und 3-Phenyl-2H-azirinen zur Bildung von Nitril-methyliden führt [25] [26], ist in der Reihe der Aminoazirine nur in wenigen Beispielen realisiert worden. So lässt sich z.B. 3-Dimethylamino-2-dimethylcarbamoyl-2H-azirin (1a, R = H) bei der Bestrahlung mit einer Hg-Niederdrucklampe in 2,5-Bis(dimethylamino)-oxazol (6) überführen [53] (Schema 8). Ausgehend vom Isoxazol 2 (Schema 4) handelt

Schema 8



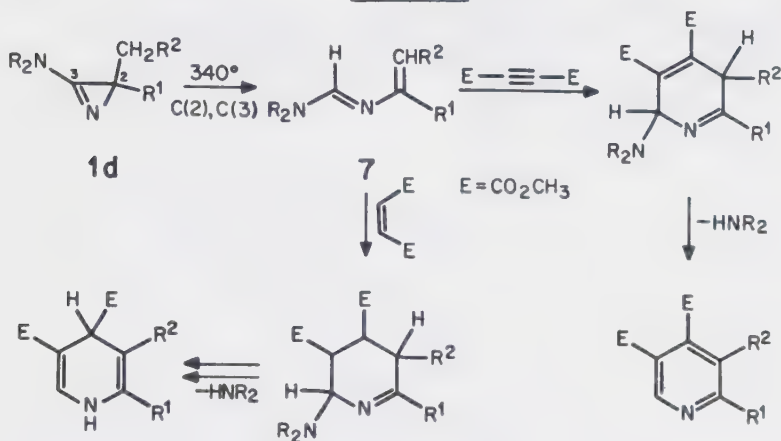
es sich bei der Reaktionssequenz 2 → 1a → 6 um eine sogenannte Isoxazol-Oxazol-Umlagerung (vgl. z.B. [41] [42] [54-57] und dort zit. Literatur). Dieser Typ von Isomerisierung, der bei einigen Alkyl- und Aryl-substituierten Isoxazolen sowohl thermisch als auch photochemisch verläuft [42] [56], kann über 2-Acyl-2H-azirine und Benzonitril-methylide als Zwischenprodukte formuliert werden [42] [58]. Bei der photolytischen Isomerisierung konnten in einigen Fällen die intermediär auftretenden 2H-Azirine isoliert werden [42] [54].

Die C(2),C(3)-Bindung von Aminoazirinen des Typs 1d wird auch bei der Pyrolyse bei 340-400° gespalten [59]. Reaktionsprodukte sind 1-Amino-2-aza-buta-1,3-diene vom Typ 7 (Schema 9) ⁶⁾.

- 6) Als Bildungsweg kommt in Analogie zur Pyrolyse von 2,2-Dimethyl-3-phenyl-2H-azirin, die zu 3-Methyl-1-phenyl-2-aza-buta-1,3-dien führt [60], eine homolytische Spaltung der C(2),C(3)-Bindung gefolgt von 1,4-Wanderung eines H-Radikals in Betracht.

Diese erwiesen sich als nützliche Diene für die Synthese von 1,4-Dihydropyridin- und Pyridinderivaten.

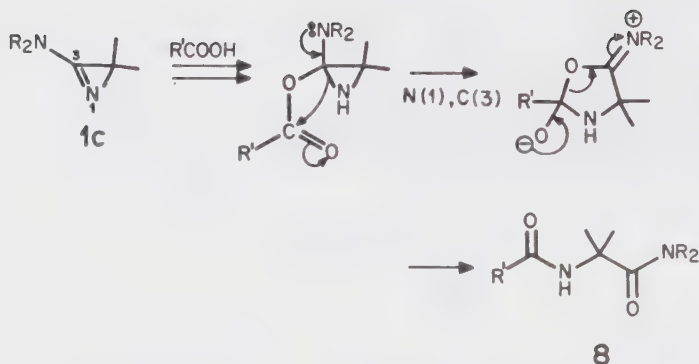
Schema 9



N(1),C(3)-Spaltung: Die C,N-Doppelbindung des Aminoazirins 1c wird bei einer Reihe von Additionsreaktionen in Sekundärreaktionen gespalten. So liefert z.B. die Umsetzung mit Carbonsäuren schon bei Raumtemperatur Diamide vom Typ 8, deren Bildungsweise in Schema 10 wiedergegeben ist [61]⁷⁾. Formal entspricht die Reaktion des Aminoazirins 1c mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester, bei der als Nebenprodukt das 2H-Pyrrolderivat 9 isoliert wird [63]⁸⁾, einer [2+2]-Cycloaddition gefolgt von elektrocyclischer Ringöffnung

- 7) Der Bildungsmechanismus ist dergleiche, wie er für die Reaktion von 3-Phenyl-2H-azirin und Benzoesäure vorgeschlagen wurde [62]. Allerdings erfordert jene Umsetzung Temperaturen von 80°.
- 8) Dieselbe Reaktion wurde unabhängig von Dr. H. Link, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel durchgeführt (private Mitteilung).

Schema 10

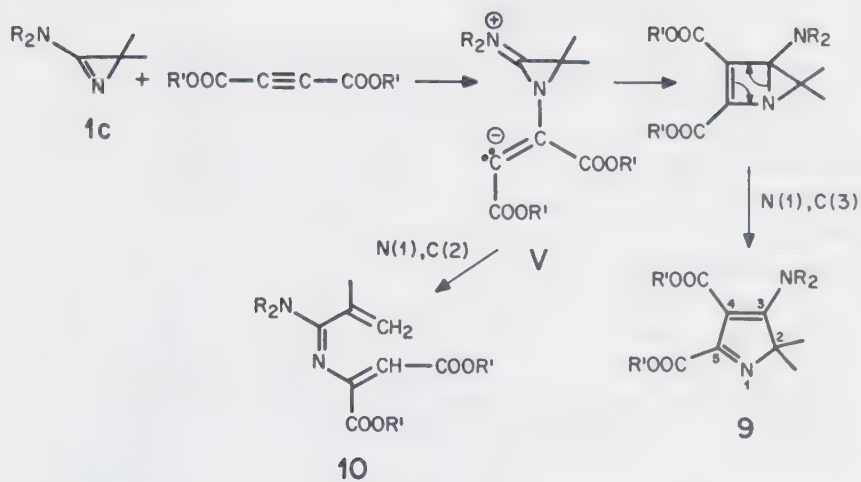


(Schema 11) ⁹⁾. Diese Reaktion verläuft mit grosser Wahrscheinlichkeit über die dipolare Zwischenstufe V (vgl. dazu [64]). Dieser Mechanismus erklärt auch das Auftreten des Acrylamidin-Derivates 10 als Hauptprodukt, welches aus V via Ringöffnung und Protonenverschiebung gebildet werden kann.

Es schien nun verlockend, die vielseitige Reaktivität der 3-Amino-2H-azirine zur Synthese von heterocyclischen Verbindungen anzuwenden. In der Folge sollen deshalb diejenigen Reaktionen eingehender besprochen werden, die zu bisher unbekannten Heterocyclen bzw. solchen mit ungewohntem Substitutionsmuster führten.

9) Bei der Umsetzung des an C(2) monosubstituierten Aminoazirins 1a (R = H) mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester erhielten Viehe und Mitarbeiter 3-Dimethylamino-2-dimethylcarbamoyl-4,5-bis(methoxycarbonyl)-pyrrol [40].

Schema 11



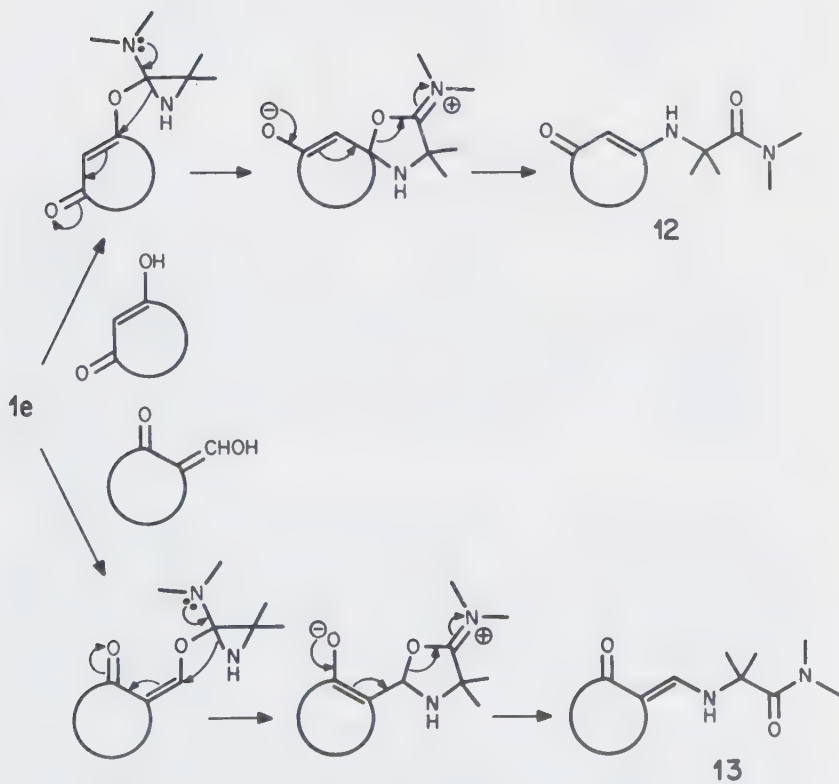
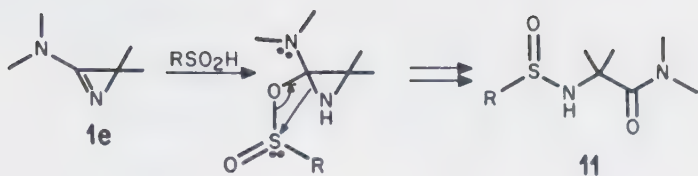
4. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit Brönsted-Säuren

4.1. Mit OH-aciden Verbindungen

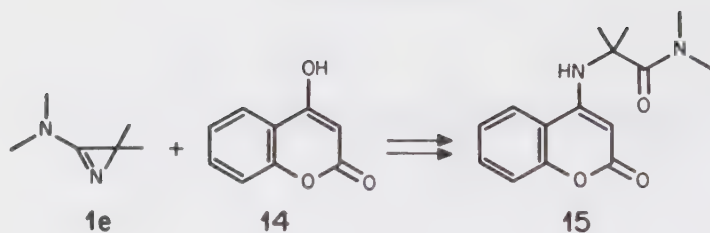
Wie schon im vorangehenden Abschnitt erwähnt, vermögen Carbonsäuren das permethylierte Aminoazirin 1e zu protonieren, und das korrespondierende Carboxylat-Ion ist nucleophil genug, um das Amidinium-Kohlenstoffatom des Aziridin-Zwischenproduktes anzugreifen (siehe Schema 7). Nach dem gleichen Prinzip gelingt es, 1e mit Sulfinsäuren [52] und enolisierten 1,3-Dicarbonylverbindungen [52] [61] umzusetzen (Schema 12). Für letztere, die in der Enolform als vinyloge Carbonsäuren aufgefasst werden können, konnte gezeigt werden, dass nur dann eine Reaktion mit 1e eintritt, wenn ihr pK_a -Wert kleiner als etwa 8 ist. So reagieren z.B. cyclische 1,2-Diketone (Cyclopentan-1,2-dion, $pK_a = 9,1$; Cyclohexan-1,2-dion, $pK_a = 10,3$) und offenkettige 1,3-Diketone (Pentan-2,4-dion, $pK_a = 8,9$; Acetessigester, $pK_a = 10,7$) auch bei erhöhter Temperatur nicht mehr mit 1e [61]. Die Protonierung des Aminoazirins scheint somit für das Ablaufen der Reaktion erforderlich zu sein. Wie die in Kapitel 3 erwähnten Umsetzungen mit starken Säuren (HCl , $HClO_4$, RSO_3H) bzw. Carbonsäuren gezeigt haben, ist jedoch die Nucleophilie des Säureanions von ebenso entscheidender Bedeutung, denn bei den starken Säuren unterbleibt nach der Protonierung des Aminoazirins der Additionsschritt der korrespondierenden Base, so dass Ringöffnung oder Addition einer zweiten Aminoazirin-Molekel erfolgt. Diese beiden Faktoren sind offenbar sowohl bei Carbonsäuren als auch bei enolisierten 1,3-Dicarbonylverbindungen mit pK_a -Werten im Bereich von ca. 7-4 in idealer Weise erfüllt. Dies wurde auch bei der Umsetzung von 4-Hydroxycumarin (14) mit dem Aminoazirin 1e bestätigt, welche in einer Ausbeute von 73% zum 4-Aminocumarin-Derivat 15 führt [65] (Schema 13).

2-Hydroxy-arylketone und -aldehyde gehen mit 1e eine analoge Reaktion ein, wie sie für 1,3-Dicarbonylverbindungen in Schema 12 skizziert wurde. Interessant ist dabei vor allem,

Schema 12

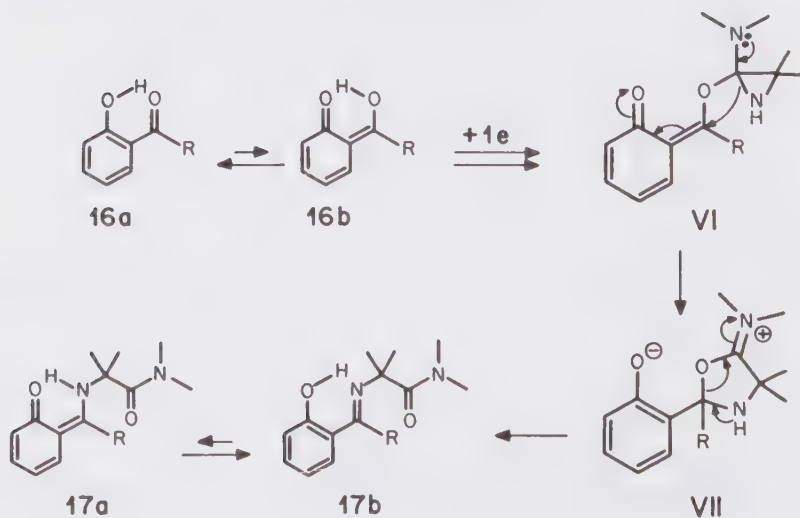


Schema 13



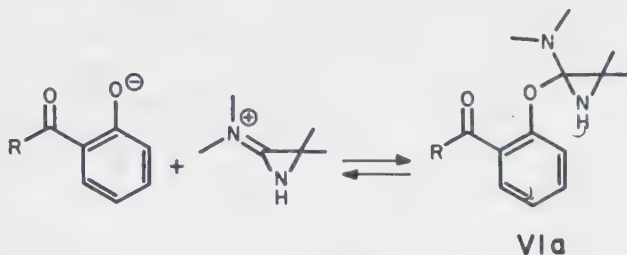
dass nur Produkte vom Typ 17 isoliert werden, d.h. ausschliesslich das nichtphenolische Sauerstoffatom gegen ein Stickstoffatom ausgetauscht wird [65]. Dies bedeutet, dass formal nur der

Schema 14



nucleophile Angriff des 16b entsprechenden Enolations am Amidinium-C-Atom des protonierten Aminoazirins zur Produktbildung führt und nicht derjenige der 16a entsprechenden Phenolat-Grenzstruktur. Eine mögliche Erklärung wäre die

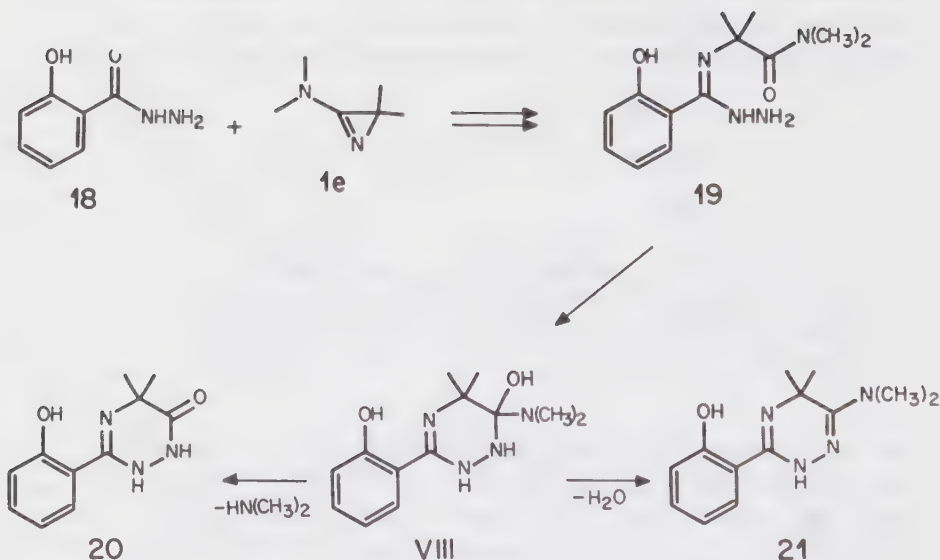
infolge rascher Weiterreaktion irreversible Bildung des Zwischenproduktes VI, während das wahrscheinlich thermodynamisch stabilere Zwischenprodukt VIa sich im Gleichgewicht mit dem protonierten Aminoazirin und dem Phenolation befinden müsste.



Die rasche Reaktion VI → VII ist verständlich, da einerseits die Ringspannung des Aziridins von ca. 115 kJ/mol abgebaut wird und andererseits eine Aromatisierung eintritt. Da der zu 16 (R = H, pK_a = 8,8 [66]) isomere 4-Hydroxybenzaldehyd (pK_a = 7,6 [66]) unter gleichen Bedingungen nicht reagiert, bietet offenbar die Acidität allein noch keine Gewähr für eine Reaktion mit 1e. Vielmehr scheint das Vorliegen der Enolgrenzstruktur vom Typ 16b, die im 2-Hydroxybenzaldehyd (16, R = H) durch eine intramolekulare H-Brücke stabilisiert wird, erforderlich zu sein.

Eine interessante Folgereaktion, die zur Bildung heterocyclischer Verbindungen führt, wird beobachtet, wenn es sich beim Rest R in 16 um eine Stickstofffunktion handelt. So bilden sich beim Erhitzen einer benzolischen Lösung von Salicylhydrazid (18) und 1e in einer Gesamtausbeute von ca. 45% die beiden Produkte 20 und 21 im Verhältnis von 3:2 [67] (Schema 15). Das erwartete Zwischenprodukt 19 wird in 80% Ausbeute aus der Umsetzung von 1e und 18 in Acetonitril bei Raumtemperatur isoliert. Es erweist sich in Lösung als wenig stabil: in methanolischer Lösung tritt schon bei Raumtemperatur unter Abspaltung von Dimethylamin die Cyclisierung zu 20 ein. Diese

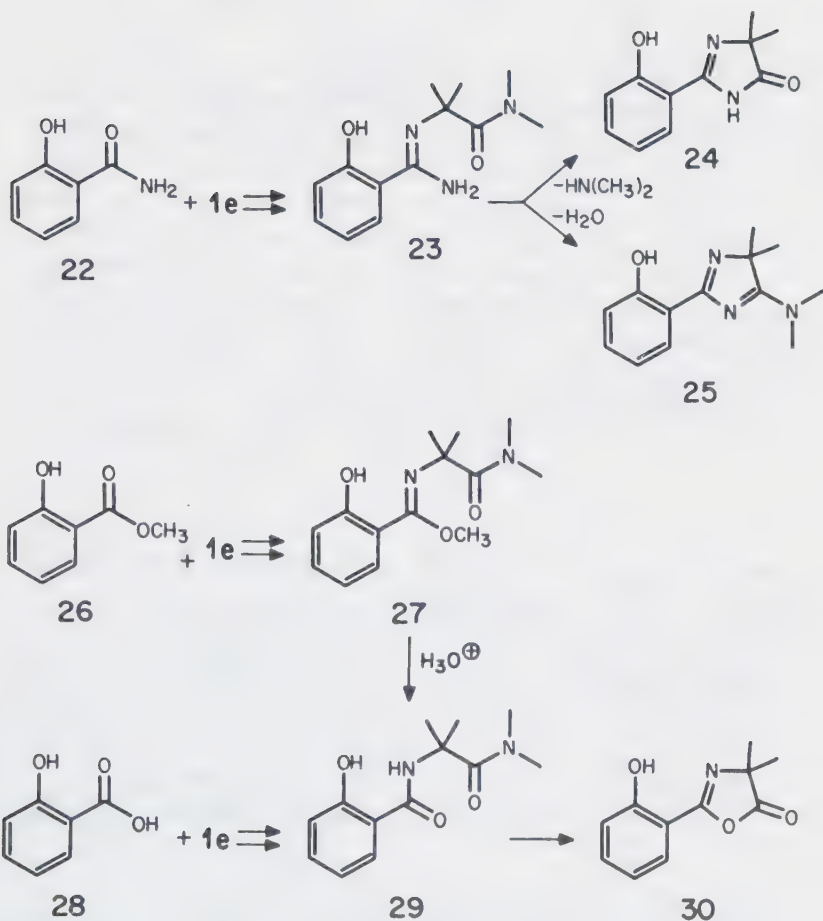
Schema 15



quantitativ verlaufende Reaktion kann ^1H -NMR.-spektroskopisch verfolgt werden. Die Halbwertszeit bei 50° beträgt 45 Min.. Während sich **19** in Acetonitril (50°) ebenfalls ausschliesslich in **20** umwandelt, wird in Dimethylsulfoxid das Auftreten der zwei Produkte **20** und **21** im Verhältnis von etwa 1:2 beobachtet. Auch diese Reaktion verläuft laut ^1H -NMR. quantitativ; nach destillativer Trennung werden die Produkte in reiner Form in 35 bzw. 63% Ausbeute isoliert. Zwischenprodukt der Cyclisierung **19** $\rightarrow$ **20**, **21** ist zweifellos **VIII**, welches unter Abspaltung von Dimethylamin bzw. Wasser die Produkte liefert. Die Strukturen der Reaktionsprodukte können in üblicher Weise durch Elementaranalysen und spektrale Daten charakterisiert werden.

In analoger Weise wie **18** reagiert Salicylamid (**22**) mit dem Aminoazirin **1e** (Schema 16) [68]. Dabei werden das 2-Imidazolin-5-on **24** und das 4H-Imidazol **25** gebildet; ihr Verhältnis ist wiederum stark vom Lösungsmittel abhängig. Salicylsäure-

Schema 16

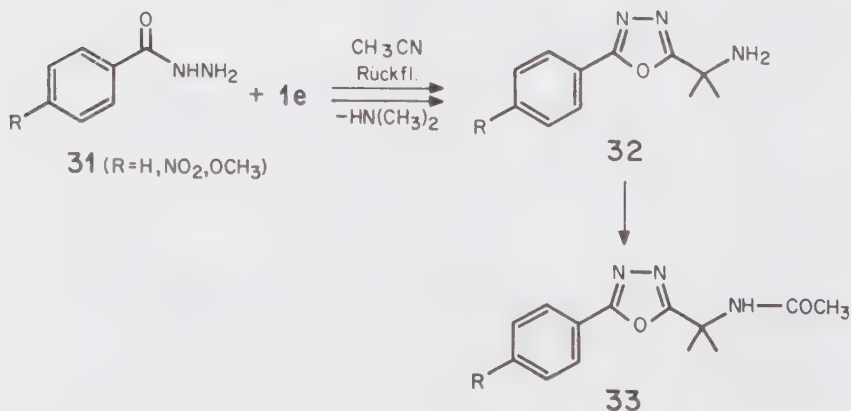


methylester liefert den zu 19 bzw. 23 analogen Iminoester 27, der leicht zum Amid 29, dem Produkt der Umsetzung von 1e mit Salicylsäure, hydrolysiert werden kann. Beim Erhitzen von 29 in methanolischer Salzsäure tritt unter Abspaltung von Dimethylamin eine Cyclisierung zum 2-Oxazolin-5-on 30, einem

Azlacton, ein [68]. Dieser letzte Schritt ist in der Reihe der N-Acyl- α -aminosäuren, in welchen der Ringschluss unter Dehydratisierung erfolgt, gut bekannt (vgl. z.B. [69]).

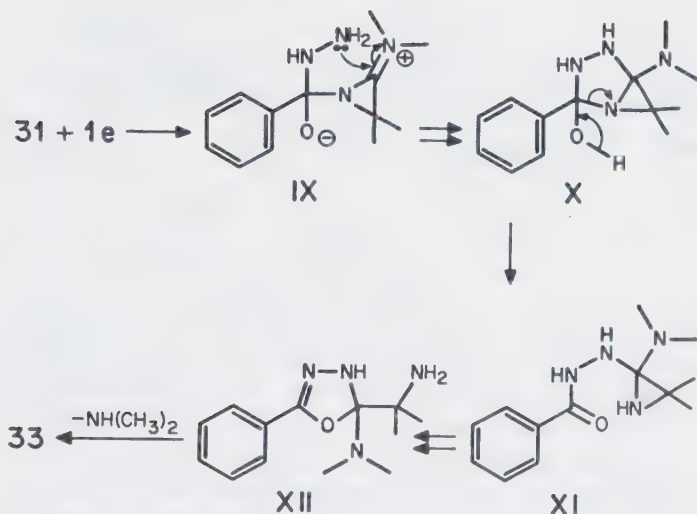
Die Umsetzungen vom Typ $\underline{18} + \underline{1e} \rightarrow \underline{20}$, $\underline{21}$ und $\underline{22} + \underline{1e} \rightarrow \underline{24}$, $\underline{25}$ sind wiederum auf 2-Hydroxyaryl-Derivate beschränkt: So reagieren in Acetonitril bei Raumtemperatur weder Benzoesäurehydrazid noch sein 4-Hydroxyderivat ($\underline{31}$, R = H bzw. OH) mit dem Aminoazirin $\underline{1e}$. Unter drastischeren Bedingungen (Acetonitril, Rückfluss) tritt jedoch die Abspaltung von Dimethylamin ein. Bei den in guten Ausbeuten isolierten Produkten handelt es sich aufgrund ihrer spektralen Daten um 1,3,4-Oxadiazole vom Typ $\underline{32}$ (Schema 17) [67] [70]. Das Vorliegen einer primären Aminogruppe wird durch die Acetylierung und durch IR.- und ^1H -NMR.-Vergleiche von $\underline{32}$ und $\underline{33}$ erhärtet.

Schema 17



Ein möglicher Mechanismus für diese unerwartete Reaktion ist in Schema 18 formuliert. Dabei greift wahrscheinlich das Aminoazirin $\underline{1e}$ als Nucleophil am Hydrazid-C-Atom an. Das dabei gebildete Zwitterion $\underline{IX}$ lagert sich dann via $\underline{X}$ in das Aziridin-Derivat $\underline{XI}$ um. Eine direkte Bildung von $\underline{XI}$ durch nucleophilen Angriff von N(2) des Hydrazids an C(3)

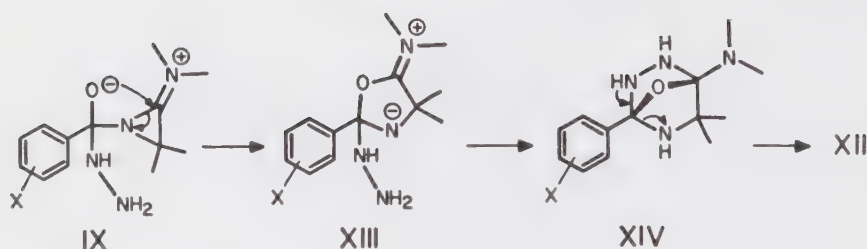
Schema 18



des Aminoazirins 4 kann nicht ausgeschlossen werden, ist aber weniger wahrscheinlich. Cyclisierung zu XII und Abspaltung von Dimethylamin führt dann zu den 1,3,4-Oxadiazolen 33. Als alternativer Mechanismus bietet sich ein Ringschluss von IX über das Sauerstoffatom zu XIII an. Dieses ebenfalls zwit-terionische Zwischenprodukt könnte nun eine Cyclisierung zum Bicyclus XIV eingehen, welcher via XII das Produkt 33 liefern würde (Schema 19).

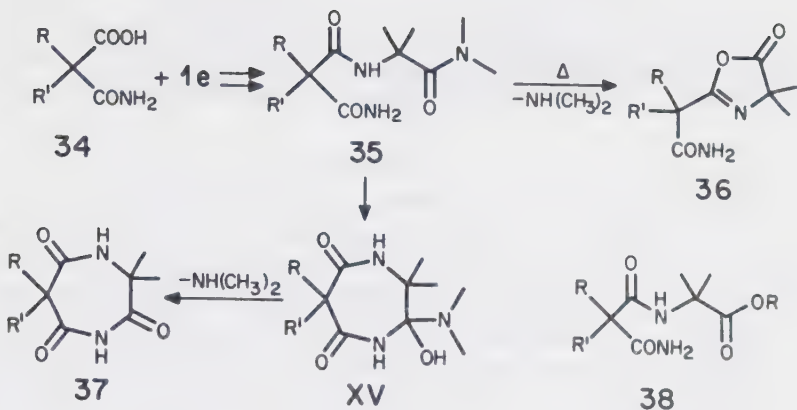
Mit dem vorgeschlagenen Mechanismus via nucleophilen Angriff des Aminoazirins 1e steht auch der Einfluss von Substituen-ten in para-Stellung des Phenylrestes von 31 auf die Reakti-onsgeschwindigkeit in Uebereinstimmung: So verläuft die Um-setzung von 1e mit 4-Nitro-benzoesäurehydrazid 7mal rascher, mit 4-Methoxy-benzoesäurehydrazid nur 0,7mal so rasch wie mit 31 (R = H) selbst. Allerdings würde man für einen Mecha-nismus, der über eine primäre Protonierung von 1e durch das Hydrazid verliefte, ähnliche Substituenteneffekte erwarten.

Schema 19



Das bei der Bildung der Verbindungen 20, 21 und 24, 25 angewendete Prinzip, wonach das aus der Reaktion einer Brönsted-Säure mit 1e gebildete Primärprodukt in einer Sekundärreaktion zu einem Heterocyclus reagiert, wurde auf weitere Systeme ausgedehnt. Geeignete Ausgangsmaterialien müssen neben der sauren OH-Funktion eine weitere funktionelle Gruppe enthalten, welche im zweiten Schritt als Nucleophil fungieren kann. Als Modellverbindungen wurden u.a. Dicarbonsäuremonoamide vom Typ 34 eingesetzt. Ihre Umsetzung mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) in Acetonitril bei Raumtemperatur liefert erwartungsgemäss in ca. 80% Ausbeute Triamide vom Typ 35 (Schema 20) [71]. Beim Erhitzen einer Lösung von 35 ($R = R' = C_2H_5$) in N-Methylpyrrolidon auf 200° wird unter Verlust von Dimethylamin eine Verbindung $C_{11}H_{18}N_2O_3$ vom Smp. $100-100,5^\circ$ gebildet, die in 50% Ausbeute isoliert werden konnte. Aufgrund des IR.-Spektrums kann es sich dabei nicht um das Diazepintrion-Derivat 37 ($R = R' = C_2H_5$) handeln: sowohl in KBr. als auch in Tetrachlorkohlenstoff tritt eine intensive Carbonylbande bei 1831 bzw. 1835 cm^{-1} auf. Auch das 1H -NMR.- und das ^{13}C -NMR.-Spektrum mit nur einem Singulett für die beiden geminalen Methylgruppen ist nicht mit der Struktur 37 in Einklang zu bringen; laut ^{13}C -NMR. sind auch die beiden geminalen Äethylgruppen äquivalent. Die spektralen Daten der Verbindung $C_{11}H_{18}N_2O_3$ sind jedoch mit der Struktur eines 2-Oxazolin-5-ons vom Typ 36 ($R = R' = C_2H_5$)

Schema 20

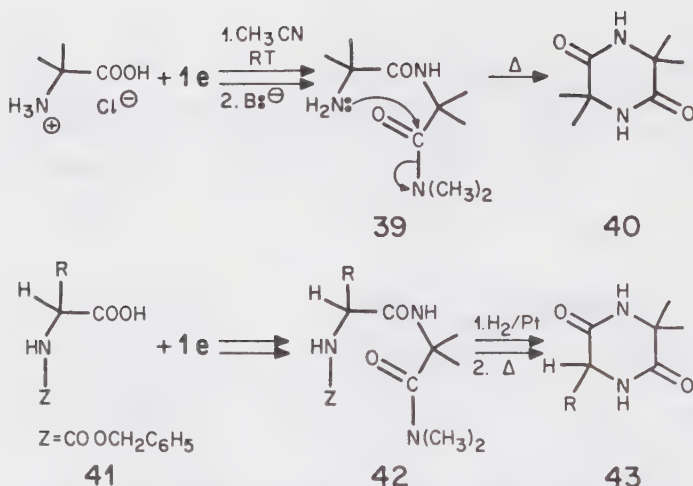


vereinbar. Wie schon früher gezeigt wurde, absorbiert die C=O-Gruppe in 2-Oxazolin-5-onen (Azlactonen) im Bereiche von 1820-1830 cm⁻¹ und die C=N-Bande erscheint bei etwa 1655 cm⁻¹ (vgl. [69] [71] und dort zitierte Literatur).

Wie erste Versuche gezeigt haben, gelingt die Cyclisierung von 35 zu 37 beim Erwärmen einer alkoholischen Lösung von 35 unter gleichzeitigem Einleiten von HCl-Gas. Als Zwischenprodukte dieser Reaktion treten das Azlacton 36 sowie der zu 35 korrespondierende Ester 38 auf. Letzterer kann in praktisch quantitativer Ausbeute isoliert werden, wenn eine alkoholische Lösung von 35 bei Raumtemperatur mit HCl-Gas behandelt wird [68a]. Basenkatalysierte Cyclisierung von 38 mit Natriumhydrid in Toluol liefert dann wiederum das Diazepintrion 37 in Ausbeuten um 50%.

In ähnlicher Weise wie die Malonsäuremonoamide lassen sich Aminosäuren mit dem Aminoazirin 1e in Heterocyclen umwandeln. So liefert α-Aminoisobuttersäure-hydrochlorid bei der Umsetzung mit 1e bei Raumtemperatur in Acetonitril nach dem Freisetzen der Base in 90% Ausbeute das Diamid 39 (Schema 21)[68b].

Schema 21



Dieses cyclisiert sich beim Erhitzen in N-Methylpyrrolidon auf 170° in 40% Ausbeute zum 3,3,6,6-Tetramethylpiperazin-2,5-dion (40). Für die übrigen untersuchten Aminosäuren, z.B. Glycin, Alanin, Phenylalanin etc., erwies sich vom präparativen Standpunkt aus die Umsetzung ihrer Benzyloxycarbonyl-Derivate 41 zu den geschützten Diamiden vom Typ 42 als geeigneter. Der Reaktionsschritt $41 \rightarrow 42$ sowie die Hydrogenolyse von 42 zum freien Amino-Derivat verlaufen mit Ausbeuten von 90 bzw. 100%. Die Ausbeute bei der thermischen Cyclisierung zu den unsymmetrisch substituierten Piperazin-2,5-dionen 43 konnte bisher jedoch nicht über 30% gesteigert werden. Sie liegt damit in einem für präparative Zwecke unbefriedigenden Bereich, insbesondere da die Derivate 43 in guten Ausbeuten bei der Thermolyse der Ester der entsprechenden Dipeptide anfallen (vgl. dazu z.B. [73]).

Aus den bisher beschriebenen Experimenten mit OH-aciden Verbindungen, insbesondere den Umsetzungen mit enolisierten 1,3-Dicarbonylverbindungen [52] [61], kann geschlossen werden,

dass für eine glatt verlaufende Reaktion mit dem Aminoazirin 1e primär eine Protonierung des Azirin-Stickstoffatoms erfolgen muss. Diese ist offenbar nur möglich mit aciden Verbindungen, die einen pK_a -Wert ≤ 8 aufweisen. Aus diesem Grunde interessierte das Verhalten "aktivierter", d.h. stark saurer Phenole in Gegenwart von 3-Amino-2H-azirinen.

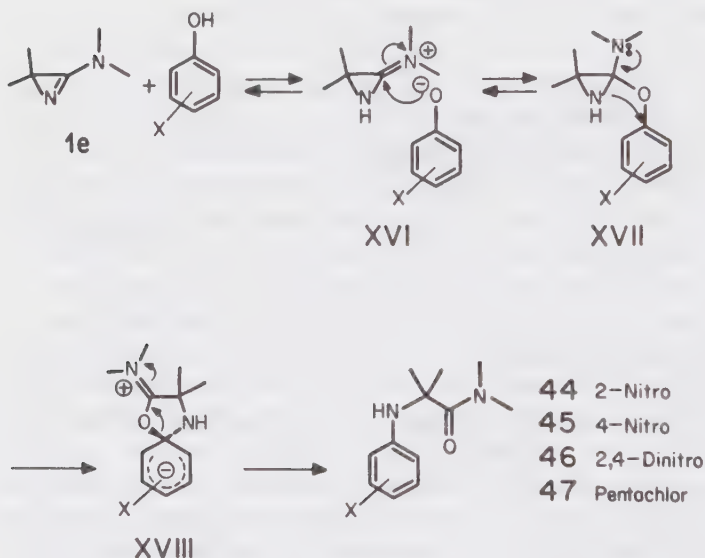
Bei der Umsetzung von 1e mit aktivierten Phenolen wie z.B. 2- und 4-Nitrophenol, 2,4-Dinitrophenol oder Pentachlorphenol ($pK_a = 7,21, 7,15, 4,09$ [74] bzw. $5,24$ [75]) in siedendem Benzol werden die Anilinderivate 44-47 in Ausbeute von 20-80% gebildet. Die Struktur der Anilinderivate folgt aus den spektralen Daten, insbesondere dem 1H -NMR.-Spektrum und der massenspektrometrischen Fragmentierung. Ein Mechanismus für diese Reaktionen wird in Schema 22 vorgeschlagen: Nach Protonierung des Dimethylaminoazirins 1e und Angriff des Phenolat-Ions am elektrophilen Amidinium-C-Atom lagert sich das Zwischenprodukt des Typs XVII in einer intramolekularen, nucleophilen aromatischen Substitution via den Spiro-Meisenheimer-Komplex ¹⁰⁾ des Typs XVIII in das entsprechende Anilinderivat um. Mit diesem Mechanismus steht der Befund in Einklang, wonach weder 3-Nitrophenol ($pK_a = 8,35$ [74]) noch 2-Nitroanisol unter den erwähnten Reaktionsbedingungen mit 1e reagieren. In Übereinstimmung damit wurde kürzlich berichtet [77], dass aufgrund IR.-spektroskopischer Studien erst Phenole mit pK_a -Werten ≤ 8 eine Protonierung von 1e ermöglichen; weniger saure Phenole bilden mit 1e nur Komplexe (H-Brücken-Bildung).

2,6-Disubstituierte aktivierte Phenole nehmen bei der Reaktion mit dem Aminoazirin 1e eine Sonderstellung ein. Während 2-Methyl-4,6-dinitrophenol ($pK_a = 4,35$ [74]) mit 1e in siedendem Benzol nur sehr langsam das Addukt 48 (Schema 23) bildet - nach 72stdg. Erhitzen unter Rückfluss beträgt die Ausbeute an 48 8%, 90% des Ausgangsphenols werden zurückisoliert - liefert die Um-

10) Analoge Spiro-Meisenheimerkomplexe treten als Zwischenprodukte bei den Umlagerungen von (2-Aminoäthyl)-4-nitrophenyläthern zu N-(2-Hydroxyäthyl)-4-nitroanilinen auf (vgl. z.B. [76] und dort zitierte Literatur).

setzung von 1e mit Pikrinsäure ($pK_a = 0,40$ [74a], $1,33$ [74b]) in siedendem Acetonitril in 53% Ausbeute das Dipikrat 5a (Schema 23), das nach Behandlung mit 2N Natriumhydroxidlösung das bekannte 3,6-Bis(N,N-dimethylamino)-2,2,5,5-tetramethyl-1,2,5-dihydropyrazin (51) [35] [48] [61] ergibt.

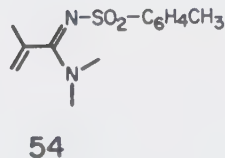
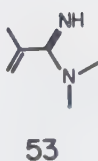
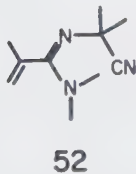
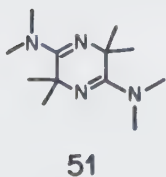
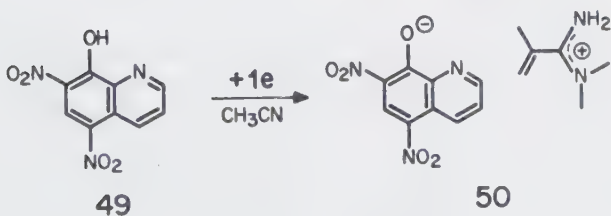
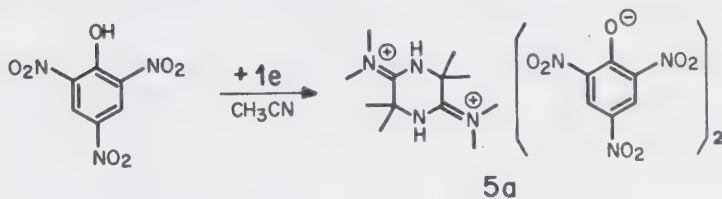
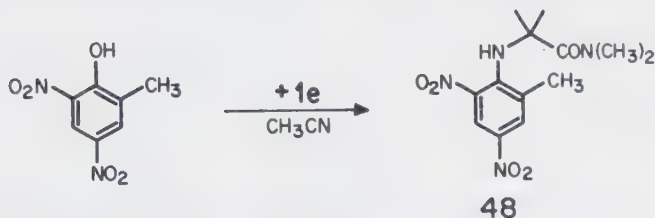
Schema 22



Beim Erhitzen von 1e und Pikrinsäure in Chloroform erhielt Hoet [48] nach basischer Aufarbeitung laut gas-chromatographischer Analyse neben 45% 51 17% Amidin 53, 16% Nitril 52 und insgesamt 21% dreier nicht identifizierter Produkte. Erstaunlicherweise wurde das Dihydropyrazin 51 in quantitativer Ausbeute erhalten, wenn eine Pentanlösung von 1e und überschüssigem Phenol 13 Std. unter Rückfluss erhitzt und anschliessend das Gemisch mit 10proz. Natriumhydroxidlösung aufgearbeitet wurde [48].

Ebenfalls ein Salz liefert die Umsetzung von 1e und 8-Hydroxy-5,7-dinitrochinolin (49) in siedendem Acetonitril (97% Ausbeute). In diesem Falle handelt es sich jedoch um das Methacrylamidinium-Salz 50 (Schema 23). Das UV.-Spektrum (Aethanol)

Schema 23

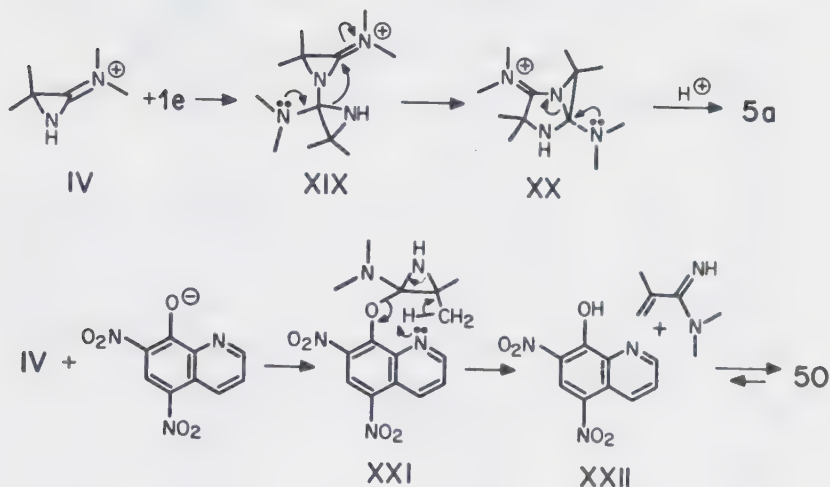


von 50 ist praktisch identisch mit demjenigen von 8-Hydroxy-5,7-dinitrochinolin in einer $3,14 \cdot 10^{-2} M$ äthanolischen Kaliumhydroxid-Lösung; im 1H -NMR.-Spektrum (CF_3COOD) treten neben den Signalen der aromatischen Protonen des Hydroxychinolins zwei schmale Multiplette bei 5,73 und 5,57 (je 1 H), 2 Singuletten bei 3,36 und 3,31 (je 3 H) und ein Dublett-artiges Signal bei 2,19 ppm (3 H) für die Protonen des Methacrylamidinium-Ions auf. Nach Behandlung mit 2N Natriumhydroxid-Lösung und Versetzen der freien Base mit p-Toluolsulfonsäurechlorid wird in 45% Ausbeute das bekannte N^1, N^1 -Dimethyl- N^2 -(p-toluolsulfonyl)methacrylamidin (54) [50] erhalten.

Die Reaktion von Pikrinsäure mit dem Aminoazirin 1e lässt sich in analoger Weise formulieren wie für andere starke Säuren (z.B. HCl , CH_3O_4 , RSO_3H [35] [48] [61], vgl. Schema 7). Das aus dem protonierten Azirin IV nach $N(1), C(2)$ -Bindungsspaltung gebildete 1-Aza-allylkation müsste danach mit einer zweiten Molekel 1e zum Piperazin-2,5-bis(N, N -dimethyliminium)-dipriktat 5a weiterreagieren (vgl. [35]). Das intermediäre Auftreten eines 1-Aza-allylkations ist jedoch nicht unbedingt erforderlich: N -Angriff einer zweiten Azirinmolekel am Amidinium-C-Atom von IV würde zum Zwischenprodukt XIX führen, das unter Spaltung der $N(1), C(3)$ -Bindung via XX das Dimere 5a liefern könnte (Schema 24). Für die ausschliessliche Bildung des Amidiniumsalzes 50 bei der Umsetzung von 1e mit 8-Hydroxy-5,7-dinitrochinolin kann ein Reaktionsweg via XXI $\rightarrow$ XXII (Schema 24) formuliert werden. Der entscheidende Schritt ist dabei die Fragmentierung des aus dem Phenolat-Ion und dem Aziridinium-Ion gebildeten Zwischenproduktes XXI unter Beteiligung des Chinolinstickstoffatoms.

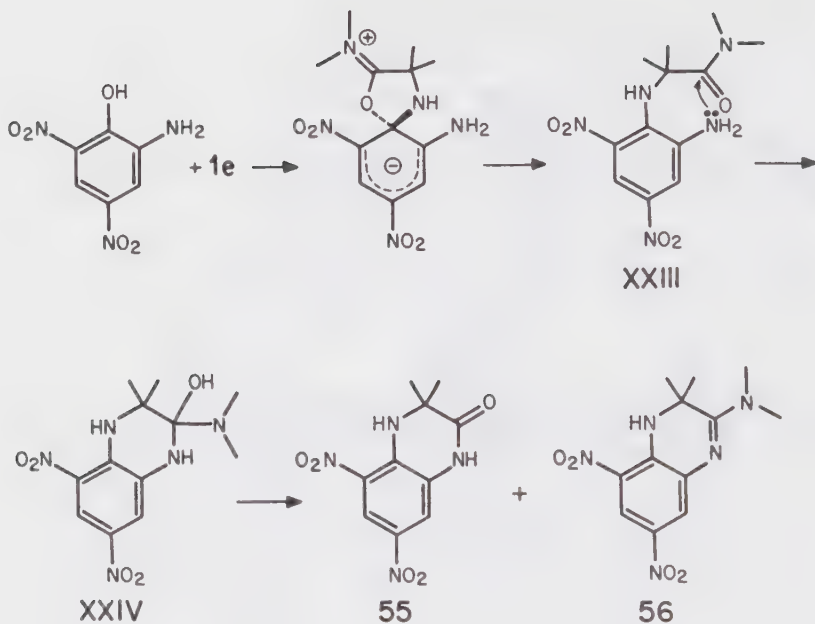
Die voranstehend beschriebene nucleophile aromatische Substitution von Phenolen mit 1e kann wiederum zur Synthese heterocyclischer Verbindungen ausgebaut werden. Als Beispiel wurde die Umsetzung von 1e mit 2-Amino-4,6-dinitrophenol gewählt.

Schema 24



Dabei entstehen beim Erhitzen in Acetonitril unter Rückfluss die Produkte 55 und 56 in mässigen Ausbeuten (Schema 25) [78]. Die Reaktion verläuft zweifellos unter nucleophiler aromatischer Substitution zum Anilinderivat XXIII. Die ortho-ständige Aminogruppe in XXIII ermöglicht im Sinne einer intramolekularen Umamidierung (vgl. z.B. [79]) die Bildung des Zwischenproduktes XXIV, das unter den Reaktionsbedingungen Dimethylamin oder Wasser abspaltet und die Produkte 55 und 56 bilden kann.

Schema 25

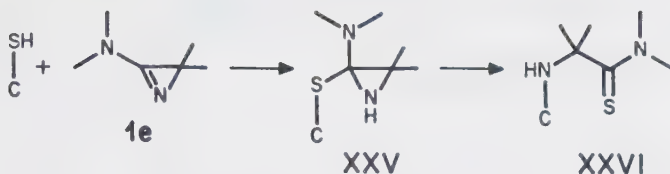


4.2. Mit SH-aciden Verbindungen

Aufgrund der besseren Stabilisierung der negativen Ladung auf dem Schwefelatom im Vergleich zum Sauerstoff sind z.B. Thiocarbonsäuren stärker sauer als Carbonsäuren ¹¹⁾. Zudem sind Thiolate bessere Nucleophile als die entsprechenden O-Anionen. Damit sollten zu den im vorangehenden Abschnitt besprochenen Verbindungen analoge SH-Derivate leicht Reaktionen mit Aminoazirinen vom Typ **1e** eingehen. Dabei müssten via das Zwischenprodukt **XXV** (Schema 26, vgl. Schemata 10, 12) Thioamid-Derivate vom Typ **XXVI** gebildet werden.

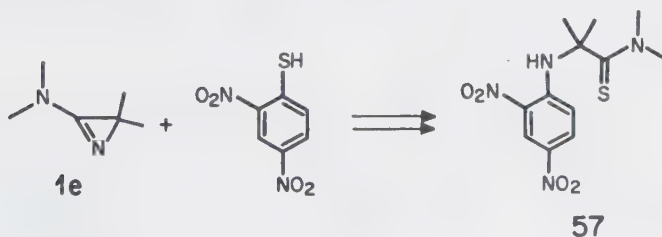
11) pK_a -Wert von Essigsäure 4,75 [80], von Thioessigsäure 3,33 [80].

Schema 26



Diese Hypothese wurde am Beispiel der nucleophilen aromatischen Substitution geprüft. Erhitzung äquimolarer Mengen von **1e** und 2,4-Dinitrothiophenol in Acetonitril liefert in 80% Ausbeute das erwartete Anilinderivat **57** mit der Dimethylthioamidfunktion in der Seitenkette (Schema 27) [65].

Schema 27



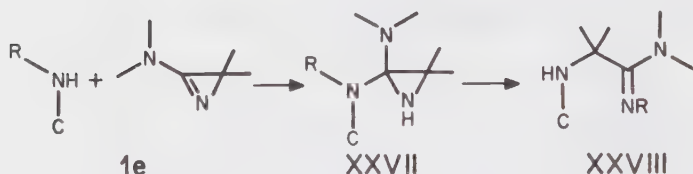
Damit ist wahrscheinlich gemacht worden, dass sich die mit OH-aciden Verbindungen realisierten Reaktionen allgemein auf entsprechende SH-Derivate ausdehnen lassen.

4.3. Mit NH-aciden Verbindungen

Die glatt verlaufenden Reaktionen von OH- und SH-aciden Verbindungen mit dem Aminoazirin **1e** warfen die Frage auf, ob sich auch Substanzen mit sauren NH-Gruppen mit **1e** umsetzen lassen. Dabei könnte in Analogie zu der in Schema 26 formulierten Se-

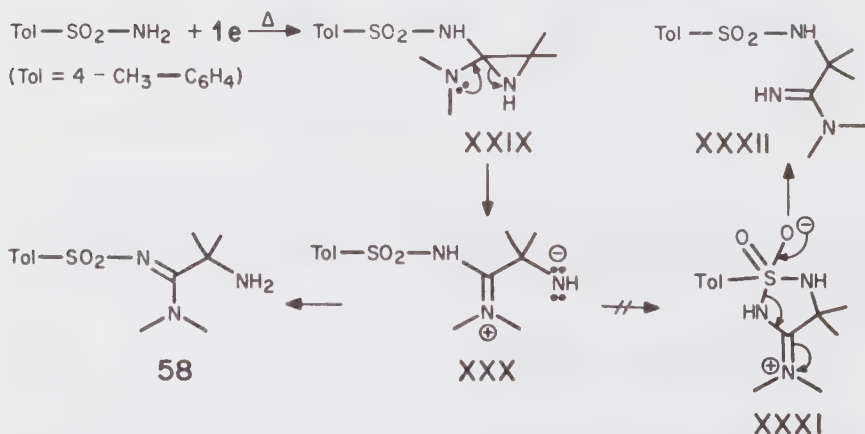
quenz die ursprünglich vorhandene NRH-Gruppe gegen die Funktion $\text{NH}-\text{C}(\text{CH}_3)_2-\text{C}(\text{NR})\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ersetzt werden (Schema 28).

Schema 28



Wird ein (1:1)-Gemisch von Toluolsulfonsäureamid und **1e** in 2-Propanol während 4 Tagen unter Rückfluss erhitzt, entsteht in ca. 60% Ausbeute ein (1:1)-Addukt, bei dem es sich aufgrund der spektralen Daten um **58** handelt (Schema 29) [68b] ¹²⁾.

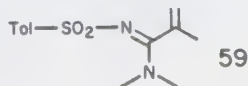
Schema 29



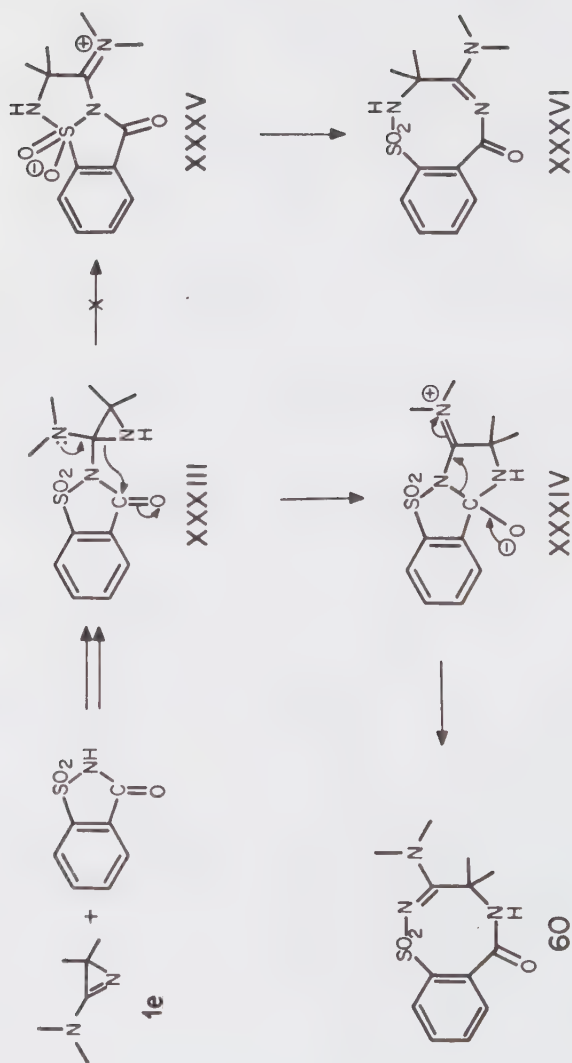
12) Analoge Reaktionen mit Arylsulfonamiden wurden unabhängig auch von Dr. Link, Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel beobachtet.

Das nach dem allgemeinen Schema 28 erwartete isomere Produkt XXXII, dessen Struktur mit den vorliegenden Daten, insbesondere der massenspektrometrischen Fragmentierung, nicht übereinstimmt, konnte nicht nachgewiesen werden. Der heterolytischen Ringöffnung des Aziridinzwischenproduktes XXIX zu XXX folgt offenbar eine rasche Umprotonierung zum Produkt 58, so dass der Ringschluss zu XXXI nicht konkurrieren kann. Allerdings würde es sich bei der nicht beobachteten Reaktion XXX $\rightarrow$ XXXI insofern um einen Sonderfall handeln, als der Angriff des N-Nucleophils im Gegensatz zu den unter 4.1 und 4.2 beschriebenen Beispielen nicht an einem elektrophilen sp^2 -C-Atom, sondern an einer Sulfonamidgruppe erfolgen müsste. Aus elektronischen und sterischen Gründen ist dieser Angriff - verglichen mit dem nucleophilen Angriff an einem Amid-C-Atom - mit Sicherheit erschwert ¹³⁾. Dies wird bei der direkten Konkurrenz der beiden alternativen Angriffe, wie sie bei der Umsetzung von 1e mit Saccharin auftritt (Schema 30), zweifelsfrei gezeigt [81]: Dem Zwischenprodukt XXXIII ist der der Reaktionssequenz XXIX $\rightarrow$ XXX $\rightarrow$ 58 entsprechende Weg verwehrt, da es sich beim Saccharin um ein sekundäres Sulfonamid handelt und deshalb im Zwischenprodukt XXXIII keine sauren Protonen mehr zur Verfügung stehen. Der nucleophile Aziridinstickstoff könnte nun entweder die Amidcarbonylgruppe (XXXIII $\rightarrow$ XXXIV) oder die Sulfonamidgruppe (XXXIII $\rightarrow$ XXXV) attackieren. Offenbar wird jedoch bei der Reaktion von 1e und Saccharin in Dimethylformamid bei 0° nur der erste Weg beschritten, denn als einziges Produkt wird in 60% Ausbeute der achthgliedrige Heterocyclus 60 isoliert [81]. Dieser weist im IR.-Spektrum (KBr) eine Amid-Carbonylbande bei 1691, Amidin-Banden bei 1652, 1560 und 1517 sowie intensive Banden im Bereiche von 1400-1100 cm^{-1} auf, welche einer SO_2 -Gruppierung zugeschrieben werden können. Im 1H -NMR.-Spektrum sind neben den Signalen der aromatischen Protonen und des HN ein Singu-

- 13) Ein entsprechender Angriff wird jedoch bei der glatt verlaufenden Reaktion des Aminoazirins 4 mit Toluolsulfonsäurechlorid beobachtet, wobei in Analogie zu den Reaktionen mit Carbonsäurechloriden das Sulfonylaminidin 59 gebildet wird [50].



Scheme 30



lett bei 3,35 ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$) und zwei Singulette bei 2,23 und 1,77 ppm ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$) zu beobachten. Das Spektrum von 60 in Hexadeuterio-dimethylsulfoxid (DMSO-d_6) bei 28° zeigt für die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe ein breites Singulett bei 3,36, für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppierung ein Singulett bei 1,76 und ein sehr breites Signal bei 2,16 ppm; im entsprechenden bei 100° aufgenommenen Spektrum ist das $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Signal wesentlich schärfer, und für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe wird nur noch ein scharfes Singulett bei 1,86 ppm beobachtet. Diese Daten sind mit den Strukturen 60 und XXXVI (Schema 30) vereinbar. Die Nichtäquivalenz der C-Methylgruppen bei Raumtemperatur erklärt sich daraus, dass der achtegliedrige Ring nicht eben gebaut ist. Eine Entscheidung zwischen den beiden Alternativformeln lässt sich weder anhand chemischer Untersuchungen noch anhand des Massenspektrums treffen. Deshalb wurde eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung vorgenommen, welche die Formel 60 sicherstellte; eine Stereoprojektion ihrer Struktur ist in Figur 1 wiedergegeben ¹⁴⁾.

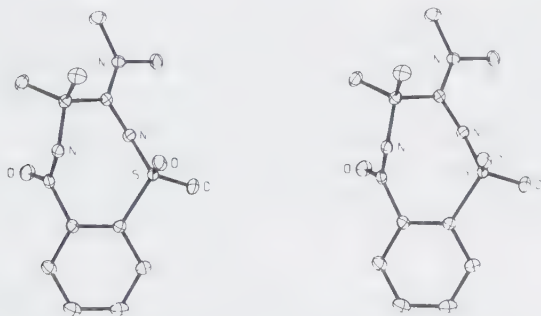


Fig. 1. Stereoprojektion von 3-Dimethylamino-4,4-dimethyl-5,6-dihydro-4H-1,2,5-benzothiadiazocin-6-on-1,1-dioxid (60).

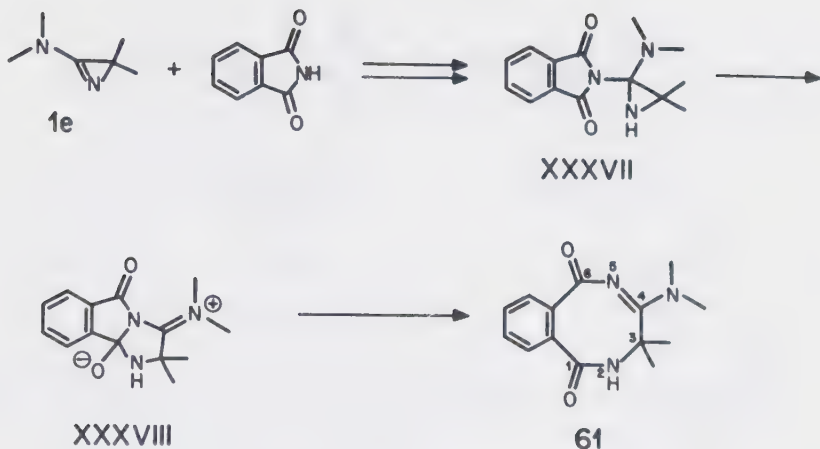
Die Reaktion von 1e mit Saccharin ($\text{pK}_a = 1,6$ [82]) zeigt die interessante Möglichkeit auf, Ringerweiterungen um ein N- und zwei C-Atome in einem einzigen Reaktionsschritt zu erreichen. Dieser neuartige Typ von Ringerweiterung wurde in der Folge

- 14) Die Röntgen-Kristallstrukturanalyse wurde von Herrn Dr. W.E. Oberhänsli, Zentrale Forschungseinheiten der F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel durchgeführt.

auf weitere NH-acide Verbindungen, nämlich cyclische Imide, angewendet. So liefert z.B. auch Phthalimid ($pK_a = 7,0$ [83]) mit dem Aminoazirin 1e in DMF oder in Acetonitril ein (1:1)-Addukt (Smp. $169-170^{\circ}$) [81]. Im IR.-Spektrum (KBr) des Adduktes tritt die NH-Bande bei 3274 cm^{-1} auf, im Carbonylbereich ist eine Doppelbande bei $1685/1668$ zu erkennen, und eine weitere intensive Bande liegt bei 1600 cm^{-1} . Das $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum weist neben dem Multiplett für die vier aromatischen Protonen und das HN die folgenden Signale auf: zwei Singulette bei 3,03 und 2,87 im Verhältnis von ca. 3:1, die der $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe zuzuordnen sind, und zwei Singulette (ca. 3:1) bei 1,93 und 1,90 ppm für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe. Im Spektrum der gleichen Verbindung in DMSO- d_6 wird ein scharfes HN-Signal bei 6,40 und ein scharfes Singulett für die N-Methylgruppen bei 2,97 ppm gefunden, wogegen die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppierung zwei etwa gleich intensive Singulette bei 1,73 und 1,70 liefert. Das Auftreten von zwei N-Methylsignalen im CDCl_3 -Spektrum bzw. von zwei C-Methylsignalen im DMSO- und im CDCl_3 -Spektrum kann wie im Falle des Saccharin-Adduktes mit dem nicht ebenen Bau der Molekel erklärt werden. Dem (1:1)-Addukt kommt aufgrund seiner Bildungsweise, seiner spektralen Daten und der noch zu besprechenden Reaktionen die Konstitution 61 (Schema 31) zu, in Analogie zu der durch Kristallstrukturanalyse ermittelten Struktur des aus Saccharin erhaltenen Produktes 60 (vgl. Schema 30).

3,3-Disubstituierte Malonimide (Azetidin-2,4-dione) setzen sich in 2-Propanol schon bei Raumtemperatur mit 1e um. Den dabei in Ausbeuten von 93% ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3\text{CH}_2$; $\text{R} = \text{CH}_3\text{CH}_2$, $\text{R}' = \text{Ph}$) und 15% ($\text{R} = \text{R}' = i\text{-C}_3\text{H}_7$) isolierten (1:1)-Addukten wird aufgrund der spektralen Daten und der Analogie zur Reaktion mit Phthalimid (Schema 31) die Struktur von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydro -2H-1,4-diazepin-5,7-dionen (62, Schema 32) zugeordnet [71] [84]. Im IR.-Spektrum (KBr) des aus Methylenchlorid/Aether kristallisierten 62 ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3\text{CH}_2$; Smp. $204,5-205^{\circ}$) erscheinen z.B. Carbonylbanden bei 1670 und 1640 cm^{-1} für die Lactam- bzw. $\text{CO-N}=\text{C-N}(\text{CH}_3)_2$ -Grup-

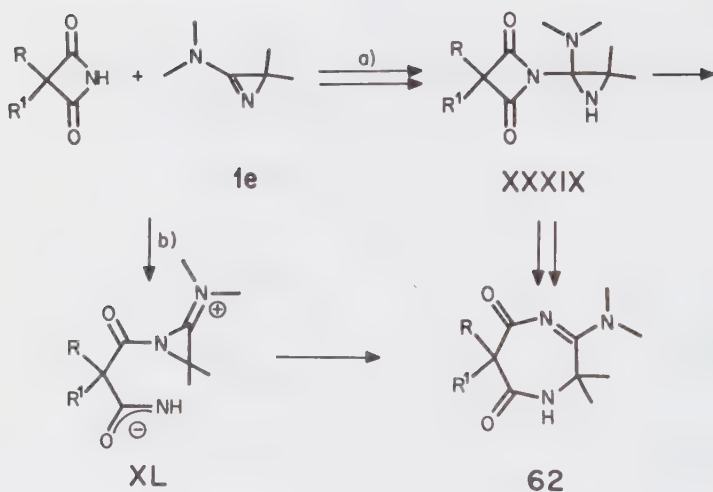
Schema 31



pierung; der letzteren wird auch die intensive Bande bei 1585 cm^{-1} zugeschrieben. Das $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CD_2Cl_2) zeigt ein austauschbares Amid-NH bei 6,58 ppm, für die $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ und die $(\text{CH}_3)_2\text{C-}$ Gruppen je ein Singulett bei 2,98 bzw. 1,64 ppm. Die Methylenprotonen der Aethylsubstituenten erscheinen als zwei Quadruplett-artige Signale - die Protonen je einer Methylengruppe sind zueinander diastereotop - und die Methylgruppen als Triplet bei 0,88 ppm¹⁵⁾.

- 15) Eine zusätzliche Erschwerung des Strukturbeweises liefert das Kristallisationsverhalten von **62** ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3\text{CH}_2$): Wird die oben beschriebene, aus Methylenchlorid kristallisierte Verbindung vom Smp. $204,5\text{--}205^\circ$ aus Dimethylformamid umkristallisiert, erhält man ein Produkt der gleichen Zusammensetzung mit einem Smp. von $172\text{--}172,5^\circ$, das im IR.-Spektrum (KBr) im Bereich von $1700\text{--}1580\text{ cm}^{-1}$ Banden bei 1677, 1648 und 1611 cm^{-1} aufweist. Deutliche Veränderungen treten auch bei $1150\text{--}1080\text{ cm}^{-1}$ auf. IR.- und $^1\text{H-NMR}$ -Spektren der beiden Proben in Methylenchlorid sind dagegen identisch; beide Proben liefern aus dem gleichen Lösungsmittel kristalli-

Schema 32



Dass es sich beim Produkt aus **1e** und 3,3-Diäthyl-malonimid tatsächlich um das 1,4-Diazepinderivat **62** ($R = R' = \text{CH}_3\text{CH}_2$) handelt, wurde durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse der aus Dimethylformamid kristallisierten Substanz vom Smp. 172-172,5° bewiesen [84] ¹⁶⁾. Eine Stereoprojektion der Molekel ist in Figur 2 wiedergegeben.

Für die Bildung des 1,4-Diazepinderivates **62** sind a priori die beiden in Schema 32 skizzierten Reaktionswege möglich: Weg a) führt unter Protonierung des 2H-Azirins **1e** und nucleophilem Angriff am Amidinium-C-Atom zu **XXXIX**, welches in Analogie zu den Reaktionen von **1e** mit Carbonsäuren zu **62** reagiert.

15) siert - jeweils identische Produkte. Es wird deshalb angenommen, dass es sich um zwei Kristallmodifikationen derselben Verbindung handelt.

16) Die Strukturbestimmung wurde von Dr. J.H. Bieri, Universität Zürich, durchgeführt.

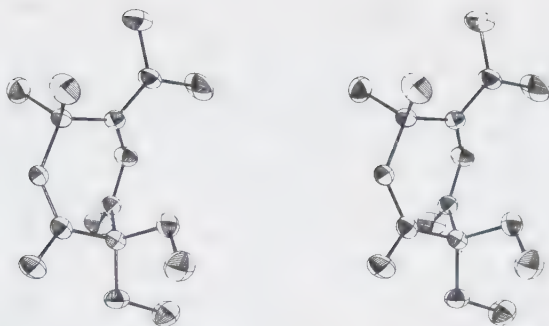


Fig. 2. Stereoprojektion von 6,6-Diäthyl-3-dimethylamino-2,2-dimethyl-1,5,6,7-tetrahydro-2H-1,4-diazepin-5,7-dion (62, $R = R' = \text{CH}_3\text{CH}_2$).

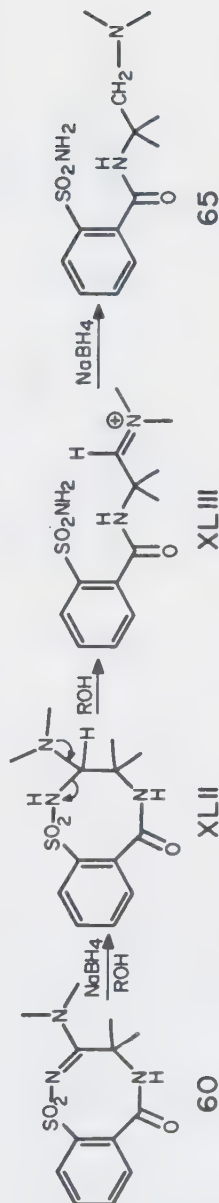
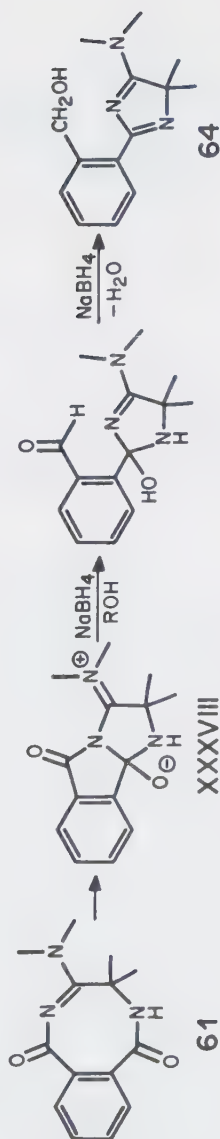
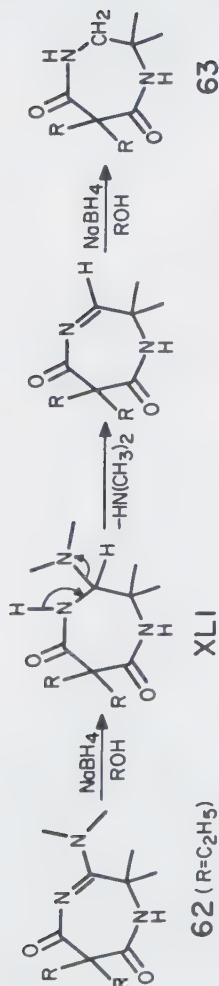
Weg b) verläuft über einen primären nucleophilen Angriff des Dreiringamidins zu XL, das ebenfalls zu 62 weiterreagieren kann. Der aus sterischen Gründen unwahrscheinliche Reaktionsweg b) kann jedoch ausgeschlossen werden: Unter den gleichen Bedingungen, wie sie für die Umsetzung der am Stickstoffatom unsubstituierten Malonimide beschrieben wurden, reagiert das Aminoazirin 1e nicht mit 1-Methyl-3,3-diäthyl-azetidin-2,4-dion ¹⁷⁾.

Die aus den Umsetzungen von 1e mit Saccharin und cyclischen Imiden erhaltenen Heterocyclen gehen ihrerseits wieder eine Reihe von interessanten Reaktionen ein, die z.T. zu neuen he-

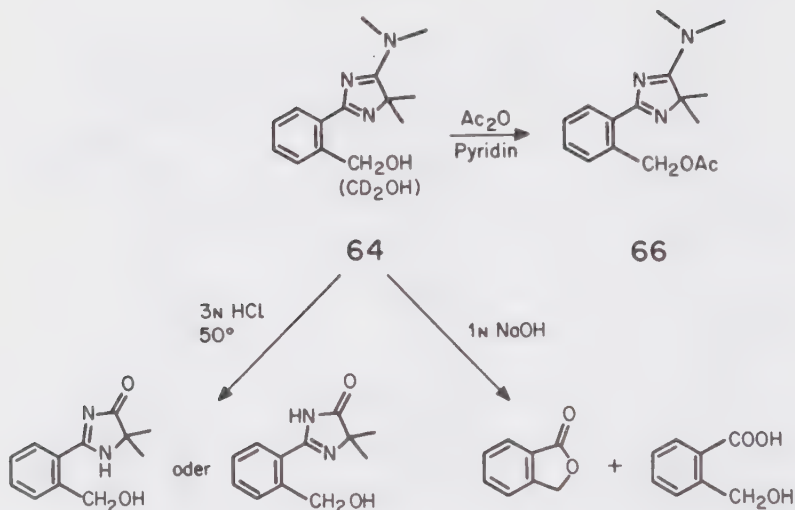
17) Auch die Umsetzung von N-Methylphthalimid und 1e, die unter gleichen Bedingungen wie die Reaktion mit Phthalimid durchgeführt wurde (Schema 31), liefert keine Produkte. Selbst in Acetonitril unter Rückfluss, in Substanz bei 120° bzw. in Benzol in Gegenwart von Bortrifluoridätherat kann nur Ausgangsmaterial nachgewiesen werden.

terocyclischen Systemen führen (vgl. [81] [84]). Von besonderem Interesse ist die NaBH_4 -Reduktion der drei Derivate 60, 61 und 62 in 2-Propanol, die unter gleichen Bedingungen zu drei verschiedenen Produkttypen führt (Schema 33) [84]. Im Falle von 62 wird die Acylamidingruppierung mit NaBH_4 zum Perhydrodiazepin-Derivat 63 reduziert (vgl. z.B. [85]). Aus den Röntgenstrukturdaten von 62 (s. [84]) ist ersichtlich, dass die Acylamidingruppe stark verdrillt ist. Damit handelt es sich bei der Reduktion 62 $\rightarrow$ 63 um eine zu der bekannten Reduktion von C=N-Doppelbindungen in Iminen (vgl. [86]) analoge Reaktion. Im Gegensatz dazu wird bei der Reduktion von 60 im Zwischenprodukt XLII (analog zu XLI bei der Reduktion von 62) die Ring-C,N-Bindung gespalten, wobei wahrscheinlich via das Iminiumsalz XLIII das Sulfonamid 65 gebildet wird. Für diese selektive Ringöffnung ist der elektronische Effekt der Sulfongruppe verantwortlich zu machen. Im Falle des Diazocin-Derivates 61 erfolgt dagegen der transannulare Ringschluss zum Zwischenprodukt XXXVIII offenbar viel rascher als im entsprechenden Diazepin-Derivat 62 (s. auch später). Die Rinverengung läuft daher der direkten Reduktion von 61 den Rang ab. Nucleophiler Angriff des Hydridions an der Carbonylgruppe in XXXVIII führt dann zum Benzaldehyd-Derivat, das sofort zum Benzylalkohol 64 weiterreduziert wird. Die entsprechende Reduktion mit Natriumbor-deuterid in 2-Propanol ergibt das Dideuterioderivat d₂-64 mit einer benzyllischen CD_2OH -Gruppe. Die Struktur des Benzylalkohols 64 wurde wie üblich aus den spektralen Daten hergeleitet und durch die in Schema 34 aufgeführten Reaktionen bestätigt [81].

Die bei der Hydridreduktion von 61 beobachtete Umlagerung zu einem 4H-Imidazol scheint allgemeiner Natur zu sein. So geht 61 mit einer ganzen Reihe weiterer Nucleophile, wie z.B. Methanol, Aethanol, Wasser, Dimethylamin und Pyrrolidin, unter sehr milden Bedingungen die analoge Ringverengung ein (Schema 35). In Methanol oder Aethanol lagert sich 61 bei Raumtemperatur in die Benzoessäureester 67 bzw. 68 um, die



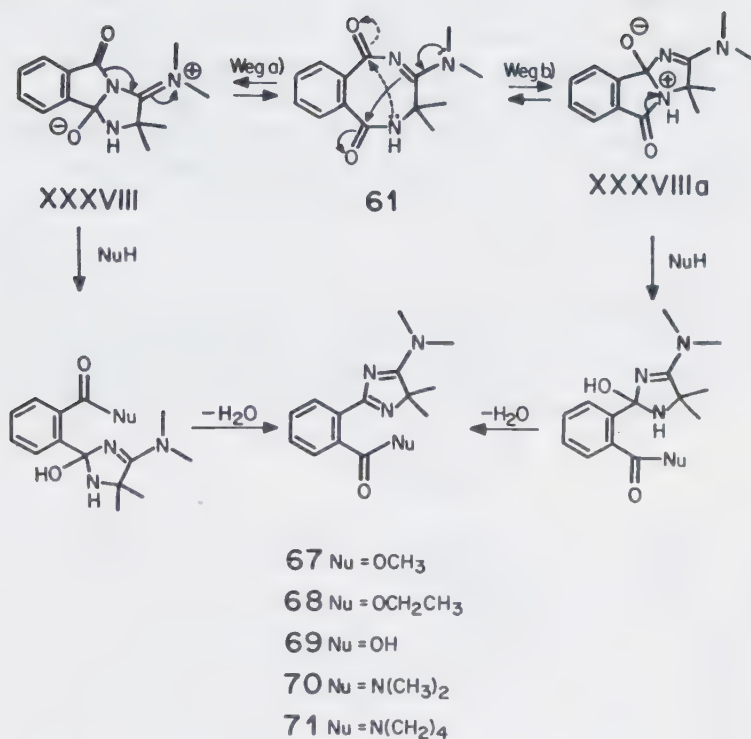
Schema 34



beide in 66% Ausbeute isoliert werden [81]¹⁸⁾. Mit äthanolischer Natriumhydroxidlösung schliesslich entsteht aus 61 die den Estern 67 und 68 entsprechende Carbonsäure 69 (Schema 35). Diese lässt sich via Säurechlorid mit Aethanol oder direkt mit Diazomethan verestern, wobei die Benzoessäureester 68 bzw. 67 erhalten werden. Die Bildung von 67-69 lässt sich mit den beiden in Schema 35 skizzierten Reaktionsfolgen erklären. Dafür, dass sich die Alkohole bzw. Wasser nicht direkt an 61,

- 18) Die Ester 67 und 68 sind bei Raumtemperatur gegenüber NaBH₄ stabil. Sie können deshalb bei der NaBH₄-Reduktion von 61 in Methanol und Aethanol kein Zwischenprodukt sein. Gleiches wird wohl auch für den allenfalls in 2-Propanol gebildeten Isopropylester, von dem sich übrigens bei Raumtemperatur auch nach Stunden keine nachweisbaren Mengen gebildet haben, gelten. Lithiumaluminiumhydrid-Reduktion von 67 oder 68 liefert dagegen erwartungsgemäss den Benzylalkohol 64.

Schema 35

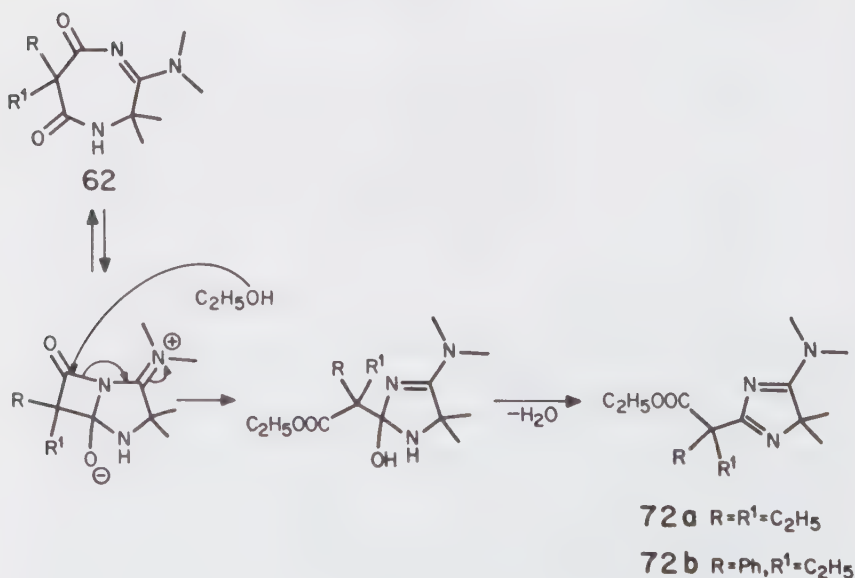


sondern an ein Zwischenprodukt, z.B. das Zwitterion XXXVIII oder XXXVIIIa addieren, sprechen Befunde, die mit Dimethylamin bzw. Pyrrolidin als Nucleophil erhalten werden. Dimethylamin reagiert mit 61 in aprotischen Lösungsmitteln wie z.B. Acetonitril und Dimethylsulfoxid bei Raumtemperatur nämlich überhaupt nicht, wogegen es sich in Aethanol, unter sonst gleichen Bedingungen, leicht zum Amid 70 umsetzt. Die Bildung von 70 wird auch in Formamid beobachtet, während sich 61 in Pyrrolidin auch bei 50° nur sehr langsam zum Amid 71 umsetzt. Somit spielt für die Bildung der Amide die Polari-

tät des Lösungsmittels (vgl. z.B. [87]: E_T von Formamid 63,1, Aethanol 51,9, Acetonitril 46,0, Dimethylsulfoxid 45,0 und Pyrrolidin ($\approx$ Piperidin) 36,0) oder seine Fähigkeit zur Bildung von Wasserstoffbrücken eine entscheidende Rolle. Dieser Befund steht mit den in Schema 35 vorgeschlagenen, dem Additionsschritt vorgelagerten Gleichgewichtsreaktionen zu den dipolaren Zwischenprodukten XXXVIII oder XXXVIIIa im Einklang. Dass die Verbindungen 70 und 71 analoge Strukturen besitzen, wird durch die spektralen Daten überzeugend belegt.

In Uebereinstimmung mit den Befunden der NaBH_4 -Reduktion geht das Diazepinderivat 62 die analoge Umlagerung zum Aethyl-ester 72 erst beim Erwärmen einer äthanolischen Lösung auf 60° ein (Schema 36) [84]. Der Grund dafür dürfte in der grösseren

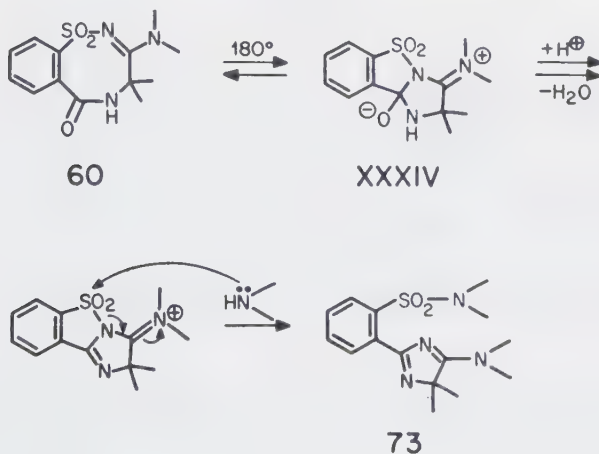
Schema 36



Ringspannung bei der Ausbildung des β -Lactam-Zwischenproduktes im Vergleich mit dem entsprechenden Zwischenprodukt XXXVIII bei der Reaktion 61 $\rightarrow$ 68 zu suchen sein.

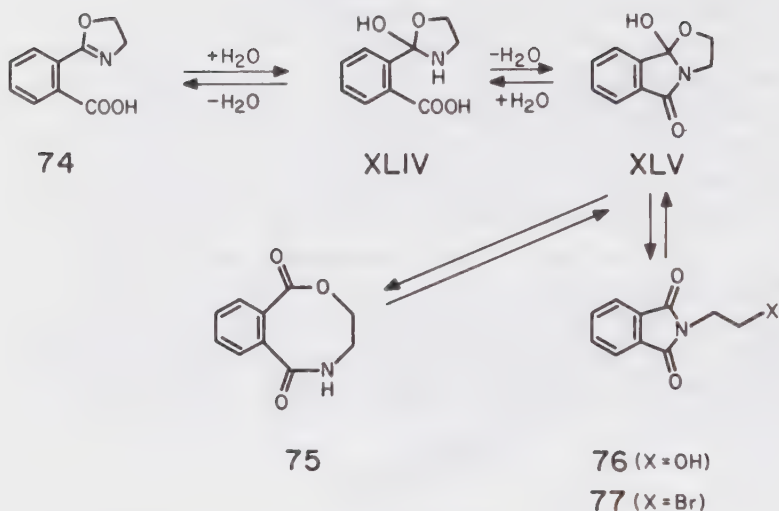
Auch die überraschende Bildung von 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-N,N-dimethyl-benzol-sulfonamid (73) bei der Thermolyse (180°) des "Saccharin-Adduktes" 60 kann via einen transannularen Ringschluss, zu XXXIV gefolgt von säurekatalysierter Wasserabspaltung und nucleophilem Angriff von Dimethylamin an der Sulfongruppe erklärt werden (Schema 37) [81]. Das für den letzten Teilschritt erforderliche "Dimethylamin-Äquivalent" muss durch eine Reaktion des Eduktes 60 oder eines Folgeproduktes von 60 mit dem in molarer Menge freiwerdenden Wasser geliefert werden.

Schema 37



Zum Abschluss dieser transannularen Ringkontraktionen sollen noch einige vergleichbare Beispiele aus der Literatur angeführt werden. Kürzlich ist gezeigt worden, dass bei der basischen Hydrolyse von N-(2'-Bromäthyl)phthalimid (77) 2-(2'-Oxazolin-2'-yl)benzoesäure (74) gebildet wird (Schema 38) [88].

Schema 38

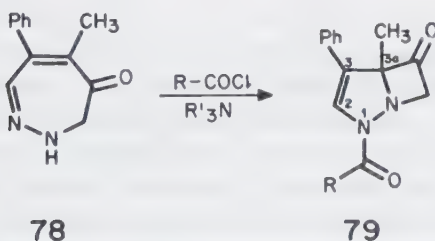


74 lagert sich beim Erhitzen in 95proz. Äethanol in 3,4,5,6-Tetrahydro-1H-2,5-benzoxazocin-1,6-dion (75) um. Beim Erhitzen auf Temperaturen um 150° reagiert sowohl 74 als auch 75 zum Phthalimid-Derivat 76. Für diese Umwandlungen ist der in Schema 38 formulierte Mechanismus über die Zwischenprodukte XLIV und XLV, der in guter Uebereinstimmung mit den in den vorangehenden Schemata formulierten Umlagerungen steht, wahrscheinlich.

Einige Ringkontraktionen von 7- zu 5gliedrigen Heterocyclen sind in [89] zusammengestellt. Als Mechanismus wird in mehreren Fällen ebenfalls ein transannularer nucleophiler Angriff eines Heteroatoms bzw. eines Carbanions diskutiert. Von besonderem Interesse sind im Zusammenhang mit der Reaktion 62→72 jene Ringverengungen, die möglicherweise via transannularen Angriff eines N-Atoms verlaufen. Ein solcher Mechanismus ist z.B. für die Wolff-Kishner-Reduktion des 2,7-Diphenyl-perhydrodiazepin-4-ons zu 2-(2'-Phenyläthyl)-5-phenyl-pyrrol [90],

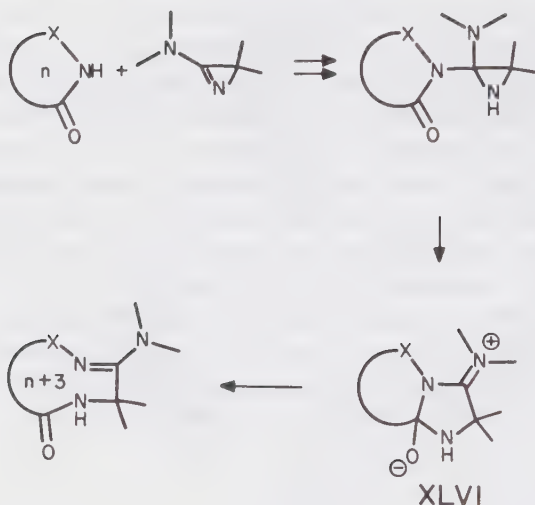
für die Oxydation von 5-Methyl-4-phenyl-6,7-dihydro-1,2-diazepin-6-on mit Wasserstoffperoxid in alkalischem Milieu zur 5-Methyl-4-phenyl-1-pyrazolyl-essigsäure [91], sowie für die Chromsäureoxydation von 2,4-Benzodiazepin-3-on, bei welcher 1-Oxo-isoindolin-2-carboxamid entsteht [92], vorgeschlagen worden. Bei der Acylierung von 5-Methyl-4-phenyl-6,7-dihydro-1,2-diazepin-6-on (78) kann das via transannularen Ringschluss gebildete 1-Acyl-3a-methyl-4-oxo-3-phenyl-1,3a,4,5-tetrahydro-azeto[1,2-b]pyrazol (79, Schema 39) als Hauptprodukt der Reaktion isoliert werden [93]. Auch die basenkatalysierte Ueberführung von 1,4-Diazepin-5,7-dionen sowie von 1,3,5-Triazepin-2,4-dionen in Imidazolidin-2-one [94], für die ein Mechanismus über eine Ringöffnung und erneuten Ringschluss vorgeschlagen wurde, lässt sich zwanglos über eine transannuläre Ringverengung erklären.

Schema 39



In der Hoffnung, die mit Saccharin und cyclischen Imiden beobachtete Ringerweiterung nach dem allgemeinen Schema 40 auf weitere heterocyclische Systeme ausdehnen zu können, wurden die Reaktionen des Aminoazirins 1e mit den NH-aciden Verbindungen Phthalohydrazid, 5,5-Diäthylbarbitursäure (Veronal), Chinazolin-2,4-dion, Imidazolidintrion (Parabansäure) und 5,5-disubstituierten Hydantoinen untersucht. Dabei werden überraschend zwei neue Reaktionstypen beobachtet, bei denen jedoch auch das Zwitterion von Typ XLVI als Zwischenprodukt auftritt. Im folgenden soll zuerst auf die Umsetzung mit

Schema 40

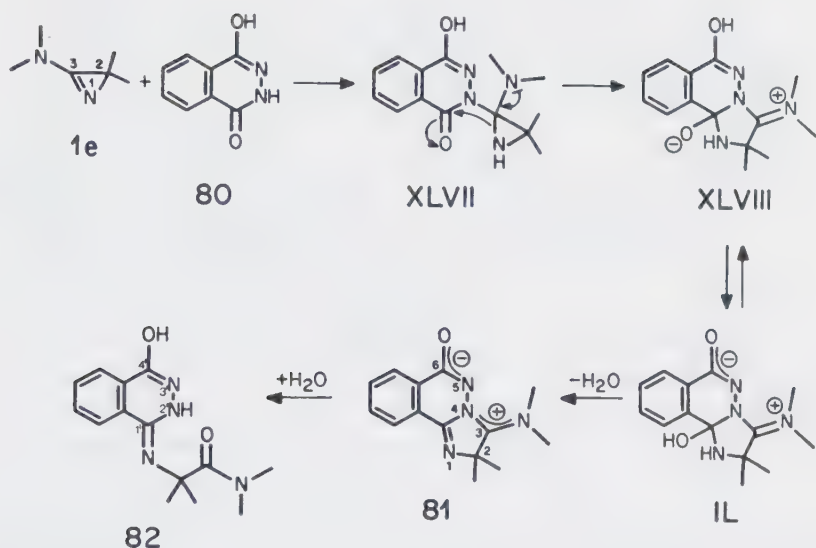


Phthalohydrazid (80) eingegangen werden ¹⁹⁾ [95]. Phthalohydrazid (=2,3-Dihydrophtalazin-1,4-dion; 80) reagiert in einer Lösung von reinem Dimethylformamid nach Zugabe des Aminoazirins 1e zu einer Verbindung 81 der Summenformel $C_{14}H_{16}N_4O$, die formal als Wasserabspaltungsprodukt eines (1:1)-Adduktes aufzufassen ist (Schema 41). Diese lässt sich nach dem Einengen der Lösung in einer Ausbeute von 84% als analysenreine kristallisierte Substanz vom Smp. 210-230° (Zers.) fassen ²⁰⁾. Im UV.-Spektrum (CH_3CN) weist die Verbindung Absorptionsmaxima bei 406, 260,5 und 233,5 nm auf. Das IR.-Spektrum von 81 zeigt im Bereich von 1690-1520 cm^{-1}

19) Die Reaktionen von 1e mit Salicylohydraziden und Benzohydraziden, die zu anderen Produkten führen, wurden in Abschnitt 4.1 besprochen.

20) In den Mutterlaugen lässt sich dünnschichtchromatographisch die Verbindung 82 (s. später) nachweisen; diese entsteht in beträchtlichen Mengen, wenn dimethylaminhaltiges Dimethylformamid als Lösungsmittel verwendet wird.

Schema 41



fünf intensive Banden (1664 , 1634 , 1609 , 1594 und 1545 cm^{-1}). Im ^1H -NMR.-Spektrum sind neben den Signalen der vier aromatischen Protonen lediglich ein Singulett bei $3,83\text{ ppm}$ für die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe und ein Singulett bei $1,73\text{ ppm}$ für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe zu erkennen. Die chemische Verschiebung der ersteren spricht dafür, dass das N-Atom, an welchem die Methylgruppen haften, Iminiumcharakter besitzt (vgl. z.B. Verbindung 2 in [96] ²¹). Aufgrund der Reaktionen von Saccharin und Phthal-

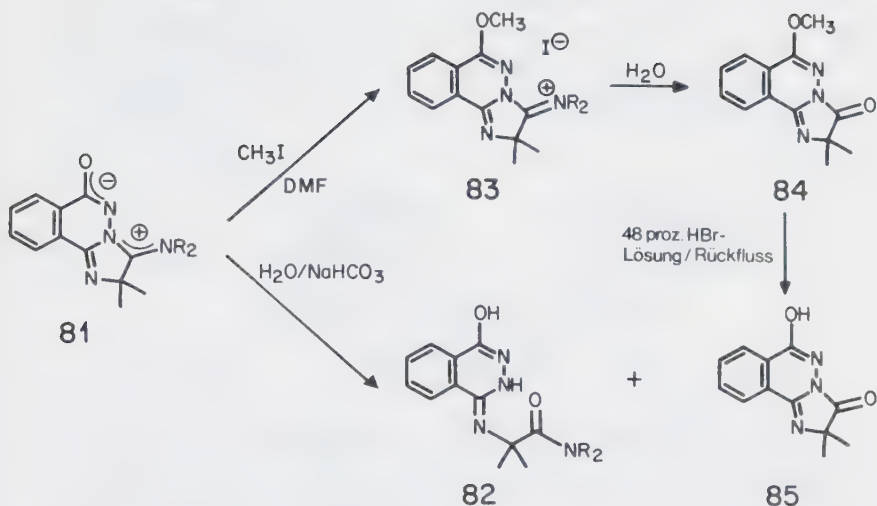
21) Hierzu im Widerspruch scheint der Befund zu stehen, dass die beiden N-Methylgruppen im ^1H -NMR.-Spektrum in CDCl_3 und auch in Hexadeuteriodimethylsulfoxid (DMSO-d_6) nur ein Singulett liefern (in DMSO-d_6 bei $3,74\text{ ppm}$). Da jedoch das Methojodid 83 (Schema 42) zwei N-Methylsignale zeigt, ist anzunehmen, dass diese Signale im Falle von 81 zufällig zusammenfallen.

imid mit 1e durfte man erwarten, dass aus 1e und Phthalohydrazid via das Primäraddukt XLVII das Zwischenprodukt XLVIII entsteht, welches sich unter Abspaltung von Wasser stabilisieren muss. Die einfachste Möglichkeit hierfür ist der Uebergang von XLVIII via IL zum Produkt 81 (Schema 41).

Die Richtigkeit der zwitterionischen Struktur 81 ergibt sich aus den Reaktionen der Verbindung (Schema 42 und 46). Bei der Umsetzung von 81 mit Methyljodid in Dimethylformamid wird in einer Ausbeute von ca. 68% das Methojodid 83 erhalten (Schema 42). Im ^1H -NMR.-Spektrum (DMSO-d_6) von 83 liefern die O-Methyl- und die zwei N-Methylgruppen Singulette bei 4,07, 3,91 und 3,70 ppm; die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppierung erscheint als Singulett bei 1,76 ppm. Dass die Methylierung am O- und nicht am N-Atom erfolgt ist, ergibt sich aus der Lage des Methylsignals im ^{13}C -NMR.-Spektrum (DMSO-d_6) von 83 bei 55,8 ppm und den Daten des Hydrolyseproduktes 84. Dieses fällt in geringen Mengen neben 83 bei dessen Herstellung an und wird präparativ durch Hydrolyse von 83 (H_2O , 18 Std. bei 60°) in 91,5% Ausbeute erhalten. Im IR.-Spektrum von 84 (KBr) wird die Lactam-Carbonylbande bei 1744 cm^{-1} gefunden; im ^1H -NMR.-Spektrum tritt das Signal der CH_3O -Gruppe bei 4,12 und dasjenige der $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe bei 1,50 ppm auf. Besonders charakteristisch für die CH_3O -Gruppe ist wiederum das ^{13}C -NMR.-Spektrum mit einem Signal bei 55,2 ppm.

Die Hydrolyse der CH_3O -Gruppe in 84 erfordert relativ energiereiche Bedingungen, nämlich das Erhitzen mit 48proz. wässriger HBr-Lösung unter Rückfluss. Dabei wird in 42% Ausbeute die Verbindung 85 (Schema 42) erhalten, welche auch bei der Hydrolyse des zwitterionischen 81 mit wässriger NaHCO_3 -Lösung neben dem bicyclischen Amid 82 entsteht. Letzteres wird bei der Hydrolyse von 81 mit Triäthylamin/Wasser 1:5 bei Raumtemperatur ausschliesslich gebildet (Schema 41). Das Amid 82 schmilzt bei $215\text{--}225^\circ$, beim weiteren Erhitzen erstarrt die Probe und schmilzt bei $300\text{--}320^\circ$ wieder. Dünnschichtchromato-

Schema 42

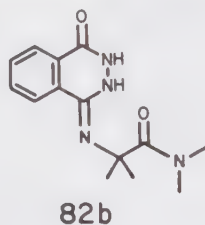
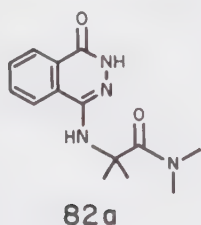


graphische Untersuchungen ergaben, dass 82 oberhalb des Smp. in 85 übergeht. Diese Cyclisierung wird in präparativem Massstab durch Erhitzen von 82 in Kerosen auf 200-245° erreicht. Die Verbindung 85 ihrerseits wird mittels wässriger NaOH-Lösung zur Aminocarbonsäure 86 (Schema 43) hydrolysiert. Die letzterwähnte Reaktion kann durch Erhitzen von 86 in Kerosen rückgängig gemacht werden.

Die Konstitution von 82 ergibt sich aus den schon aufgeführten chemischen Umwandlungen und den folgenden spektroskopischen Daten: Eine scharfe Bande im IR.-Spektrum bei 1664 cm⁻¹ deutet auf das Vorliegen einer N,N-disubstituierten Amidgruppierung hin. Aufgrund der IR.-Daten lassen sich jedoch die zu 82 tautomeren Strukturen 82a und 82b für das Hydrolyseprodukt nicht ausschliessen ²²⁾. Eine weitere breite Bande bei 1595 cm⁻¹ kann den (C=N)-Absorptionen zugeschrieben werden. Das ¹H-NMR.-Spektrum von 82 zeigt für die Dimethylamidgruppierung ein Sin-

22) Vgl. dazu die IR.-Spektren von isomeren Phthalohydrazid-Derivaten [97].

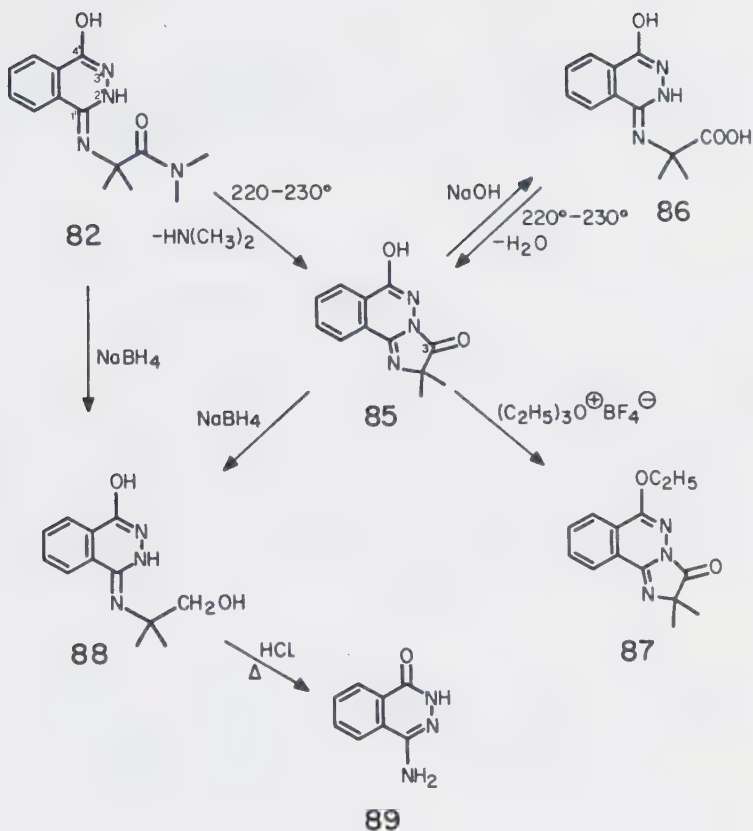
gulett bei 2,97 ppm und für die $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe ein Singulett bei 1,62 ppm. OH- und NH-Signale werden bei 11,77 bzw. 6,60 ppm beobachtet. Im Massenspektrum erscheint ein sehr intensiver Pik bei m/z 202, welcher auf die Abspaltung von $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ aus dem Molekular-Ion zurückzuführen ist.



Die Struktur der tricyclischen Verbindung 85 wird schon durch die chemische Beziehung dieser Verbindung zu 81, 82 und 86 nahegelegt. Sie wird bestätigt durch spektroskopische Befunde: Im IR.-Spektrum tritt die für das 2-Imidazolin-5-on-System charakteristische starke Bande bei 1745 cm^{-1} auf (vgl. [81] [98]). Da keine weitere starke Bande im Carbonylbereich erscheint, darf der Schluss gezogen werden, dass die von C(5) ausgehende Doppelbindung endocyclisch liegt (vgl. dazu Fussnote 22)). Auch das durch Aethylierung von 85 mit Triäthylloxonium-tetrafluorborat erhaltene Derivat 87 zeigt im Carbonylbereich nur die intensive Lactam-Carbonylbande bei 1743 cm^{-1} . Dass es sich bei 87 um ein O-Aethylderivat handelt, wird durch das ^{13}C -NMR.-Spektrum mit einer chemischen Verschiebung von 63,7 ppm für das Signal (Triplett) der $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ -Gruppe bestätigt.

Die Hydrolyse von 82 mit wässriger Salzsäure ergibt das Hydrochlorid 85·HCl. Dieses liefert bemerkenswerterweise schon bei der Behandlung mit Methanol bei Raumtemperatur den Carbonsäureester 90 (Schema 44). Auffallend im IR.-Spektrum von 85·HCl ist die intensive Bande bei 1795 cm^{-1} , die in Analogie zu [99] der Carbonylgruppe des 5-Oxo-3H⁺-2-imidazolinium-Ions zuge-

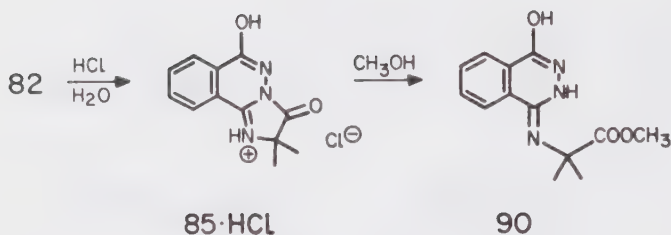
Schema 43



geschrieben werden kann (vgl. auch [81]).

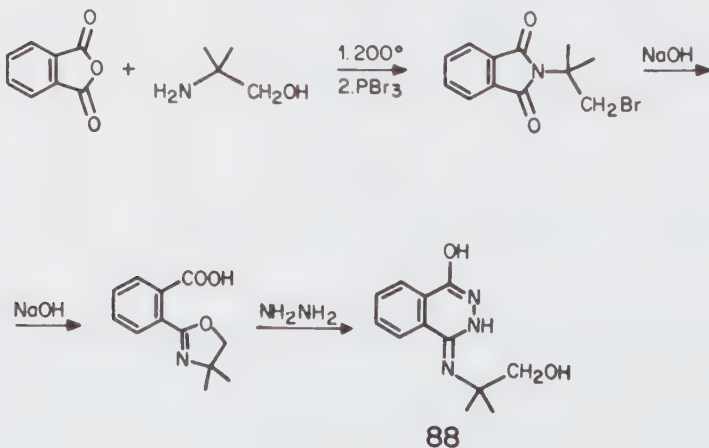
Der ungewöhnlich elektrophile Charakter der Amidcarbonylgruppe (C(3)) von 85, der sich durch die IR.-Bande bei 1745 cm^{-1} manifestiert, kommt auch bei der Umsetzung mit Natriumborhydrid in 2-Propanol zum Ausdruck. Hierbei entsteht nämlich ein Alkohol, dessen spektrale Daten mit der Struktur 88 (Schema 43) in Einklang stehen. Hervorzuheben ist, dass im ^1H -NMR.-Spektrum (DMSO-d_6) für die CH_2 -Gruppe ein Dublett

Schema 44

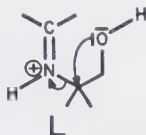


bei 3,58 ppm und für die an dieser CH_2 -Gruppe haftende Hydroxylgruppe ein triplett-artiges Signal bei 4,88 ppm gefunden wird ($J \approx 6$). Nach Zugabe von Deuteriotrifluoressigsäure absorbiert die CH_2 -Gruppe als scharfes Singulett bei 3,60 ppm. Definitiv wird die Struktur **88** durch die in Schema 45 skizzierte, in Analogie zu [100] und [101] durchgeführte Synthese bewiesen. Bemerkenswerterweise entsteht **88** in vergleichbarer Ausbeute auch durch Natriumborhydrid-Reduktion des Amids **82**

Schema 45

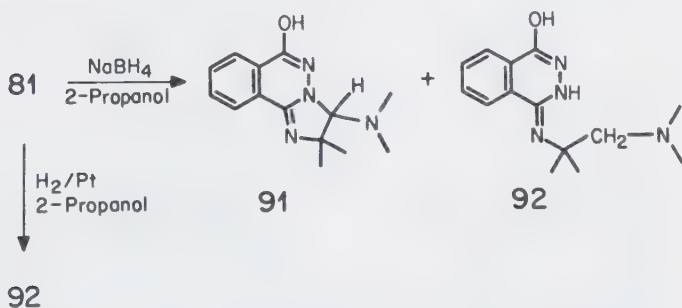


in 85proz. Aethanol (Schema 43). Dieser Befund ist nur mit einer Nachbargruppenbeteiligung in 82 (Wechselwirkung von N(2') mit der Amid-Carbonylgruppe) zu erklären. Die Hydrolyse des Alkohols 88 mit 20proz. Salzsäure bei 120° liefert in 43% Ausbeute das bekannte 4-Aminophthalazin-1(2H)-on (89) [102]. Eine mögliche Erklärung für diese Reaktion stellt die heterolytische Spaltung der C,N-Bindung gemäss Formel L dar.



Natriumborhydrid-Reduktion der zwitterionischen Verbindung 81 in 2-Propanol liefert die zwei Produkte 91 und 92 (Schema 46) in 32 bzw. 23% Ausbeute. Katalytische Hydrierung von 81 (Platin-Katalysator) ergibt ausschliesslich die Tetrahydro-Verbindung 92 (81% Ausbeute). Die Strukturen der Reduktionsprodukte folgen aus den spektralen Daten (s. [95]).

Schema 46



Im Zusammenhang mit dem Strukturbeweis für das tricyclische Imidazolinon 85 (Schema 43) wurde das entsprechende Monomethyl-derivat 94, das von Flitsch und Peters beschrieben worden ist [103], synthetisiert. Die Spektren des nach [103] erhaltenen Produktes weisen jedoch gegenüber denjenigen von 85 gravierende Unterschiede auf. Insbesondere die IR.-Spektren sind im Bereiche der C=O, C=N und C=C-Streckschwingungen ($1800-1400\text{ cm}^{-1}$; Fig. 3) so verschieden, dass es sich bei den beiden Verbindungen nicht um Homologe handeln kann. Aufgrund der in Schema 47 postulierten Reaktionsmöglichkeiten bei der Hydrazinolyse von 93, kommen als Alternativstrukturen für die 6-6-5-Ringverbindung 94 die 6-5-6-Ringderivate 95 und 96 in Frage. Ihre Bildung aus dem primär entstehenden Zwischenprodukt LI ist plausibel: Statt dass ein nucleophiler Angriff des endständigen Stickstoffatoms am Amid-C-Atom unter Bildung von LII erfolgt, entsteht

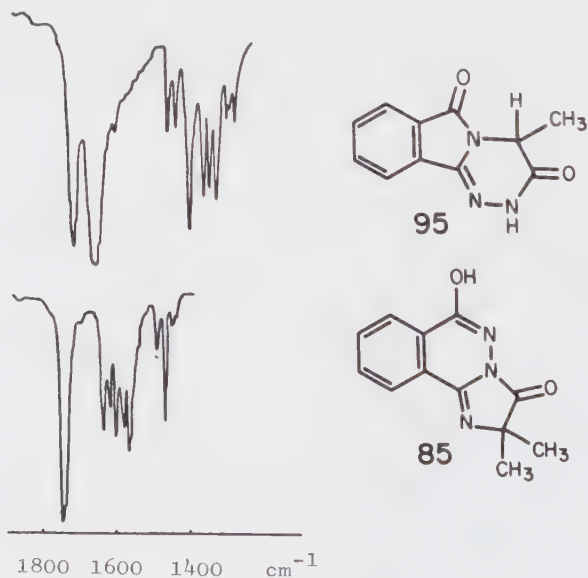
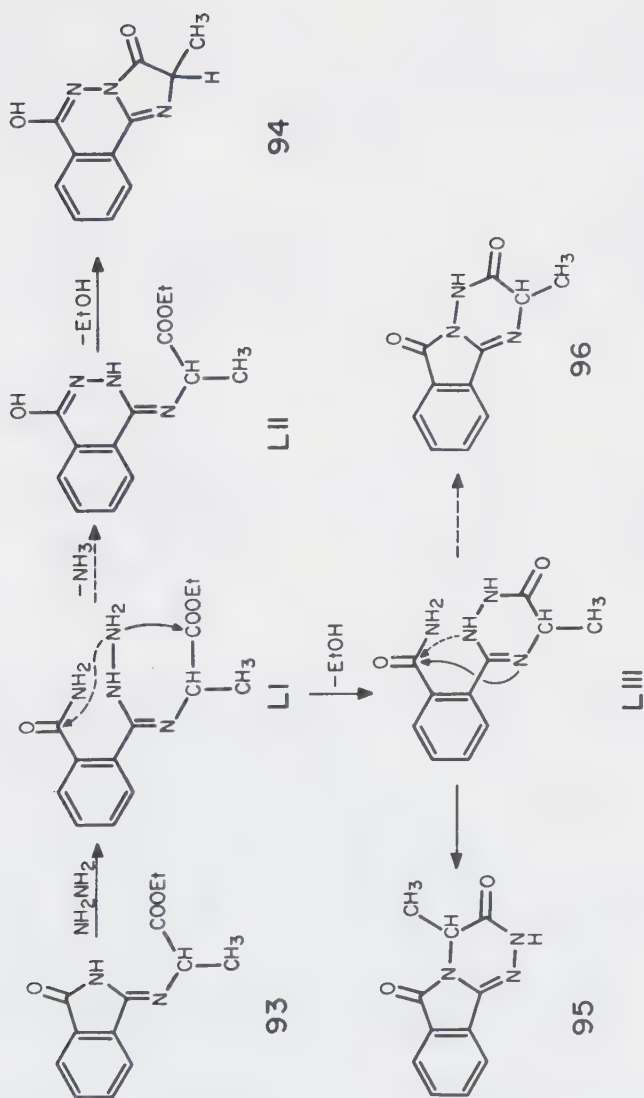


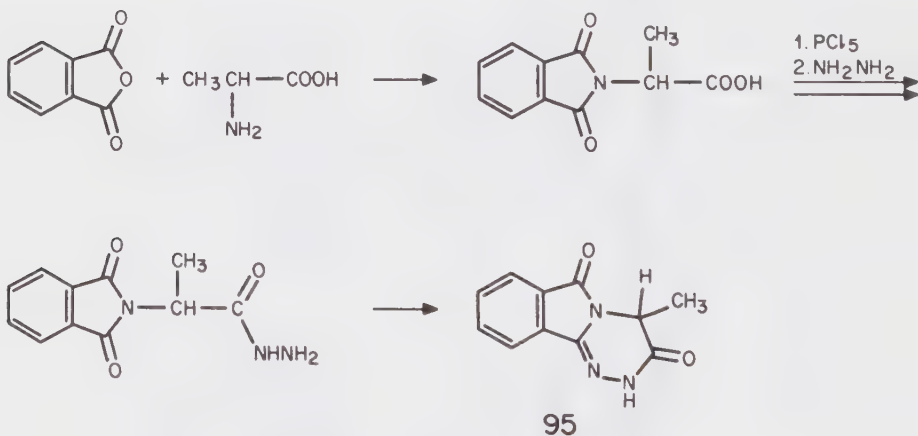
Fig. 3. Ausschnitte aus den KBr-IR.-Spektren des Imidazolinons 85 und der nach [103] hergestellten Verbindung 95.

Schema 47



via nucleophilen Angriff an der Estercarbonylgruppe LIII, welches unter Abspaltung von Ammoniak zu 95 bzw. 96 weiterreagiert. Durch die in Schema 48 skizzierte unabhängige Synthese wurde gezeigt, dass es sich bei der von Flitsch & Peters beschriebenen Verbindung um 95 handelt [104].

Schema 48



Der endgültige Strukturbeweis für 95 wurde durch die Röntgen-Kristallstrukturanalyse eines Derivates erbracht ²³⁾. Die Umsetzung von 95, bei dem es sich wieder um einen NH-aciden Heterocyclus handelt, mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) ergibt ein wenig stabiles, nicht in reiner Form isoliertes (1:1)-Addukt, bei dem es sich um LIV handeln dürfte. Nach hydrolytischer Aufarbeitung wird dann der 6-5-6-5-gliedrige Heterocyclus 97 (Schema 49) in Form farbloser Kristalle vom Smp. 236,6-237,8° (Methanol) erhalten. Die Projektion der durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse ermittelten Molekelstruktur ist in Fig. 4 wiedergegeben.

23) Für die Bestimmung der Kristallstruktur sei Herrn Dr. J.H. Bieri, Universität Zürich, gedankt.

Schema 49

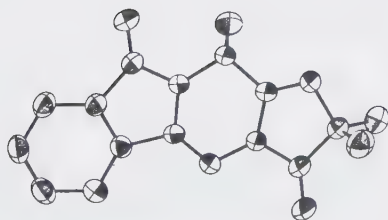
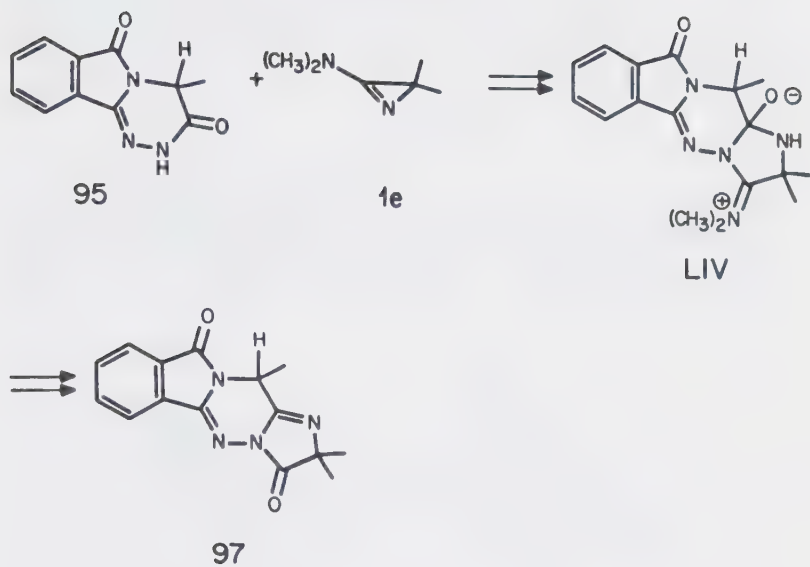
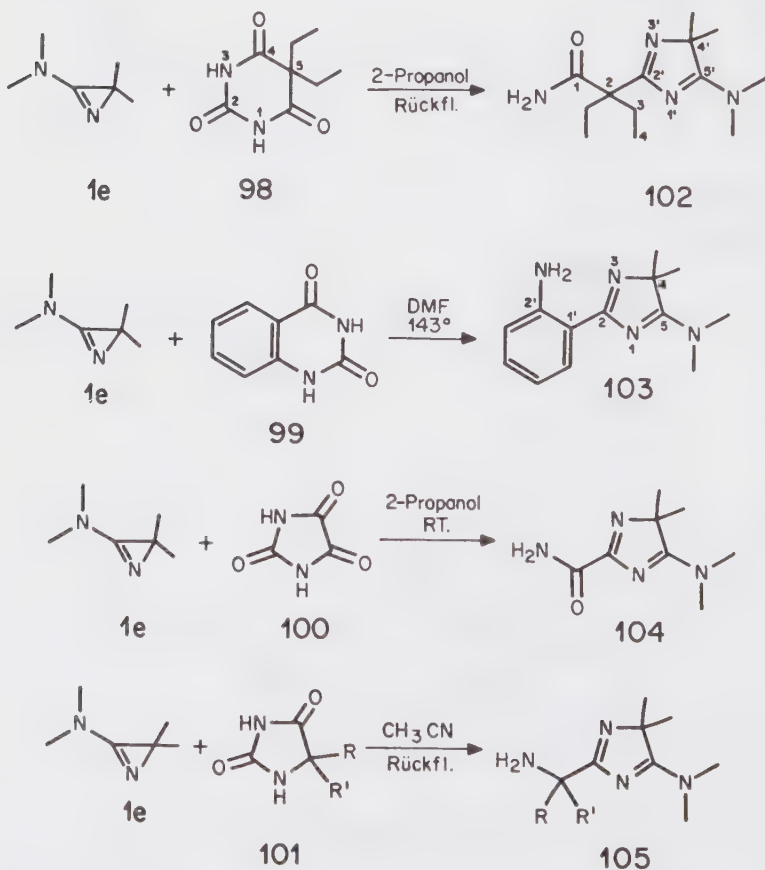


Fig. 4. Projektion der Molekelstruktur von 97.

Wiederum einen anderen Verlauf nimmt die Reaktion von **1e** mit Veronal (**98**), Chinazolin-2,4-dion (**99**), Parabansäure (**100**) [104a] und 5,5-disubstituierten Hydantoinen (**101**) [104b]²⁴⁾. In allen Fällen werden 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4H-imidazol-Derivate gebildet (Schema 50). Bei **102-105** handelt es sich formal um

Schema 50



24) Der gleiche Reaktionstyp wurde von Dr.H.Link, F. Hoffmann-La Roche & Co.AG Basel, bei der Reaktion mit Uracil-4-carbonsäureisopropylester (Orotsäureisopropylester) beobachtet [104a].

Produkte, die durch Decarboxylierung von (1:1)-Addukten der Ausgangsmaterialien zustande kommen. Dabei werden beide Edukt-Heterocyclen geöffnet und das neue 4H-Imidazol-Gerüst gebildet. Diese tiefgreifenden Umlagerungen verlaufen unter relativ milden Bedingungen (s. Schema 50) und mit isolierten Ausbeuten von 45-80%.

Die wichtigsten spektralen Daten der Produkte sollen am Beispiel von 2-Aethyl-2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-butyramid (102) wiedergegeben werden, da seine Struktur durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse gesichert ist (Fig. 5) ²⁵⁾. Die übrigen Strukturen wurden

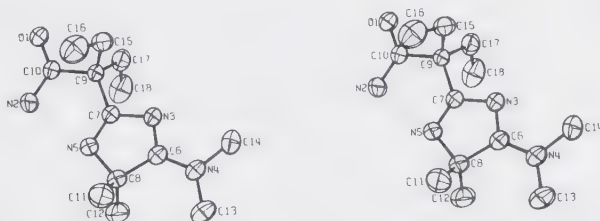


Fig. 5. Stereoprojektion von 2-Aethyl-2-(5'-dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-butyramid (102) mit der für die Strukturbestimmung verwendeten Numerierung der Atome.

durch Vergleich der spektralen Daten mit denjenigen von 102 sowie den schon früher beschriebenen 4H-Imidazolen 64, 67-71 und 72 (Schemata 33, 35 und 36) [81] [84] hergeleitet. Die Verbindung 102 weist im IR.-Spektrum (KBr) intensive Banden bei 3274 (breit, NH), 1684 (Amid I) sowie bei 1601 und 1578 cm^{-1} (Amid II, Amidin) auf. Eine CHCl_3 -Lösung von 102 zeigt ähnliche Signale bei 3460 (NH frei), 3230-3110 (NH assoz.), sowie bei 1657, 1597 und 1573 cm^{-1} . Im ^1H -NMR.-Spektrum

25) Die Kristallstrukturbestimmung wurde von den Herren P. Schönholzer und Dr. J.J. Daly, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG Basel, durchgeführt.

(CDCl_3 , 27°) werden Signale für jeweils zwei äquivalente C-Aethyl- (Quartett bei 2,07 und Triplet bei 0,85 ppm, $J = 7$ Hz), C-Methyl- (Singulett bei 1,56 ppm) und N-Methylgruppen (Singulett bei 3,24 ppm) gefunden. Bei -50° weist das Protonenspektrum für die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppe dagegen zwei Singulette bei 3,33 und 3,20 ppm auf, d.h., die Dimethylaminogruppe ist bei dieser Temperatur nicht mehr frei drehbar. Für die übrigen Signale wird lediglich eine geringfügige Verbreiterung beobachtet. Am besten ist jedoch das ^{13}C -NMR.-Spektrum für den Strukturvergleich geeignet (Tabelle). Die drei C-Atome des Heterocyclus in 102 absorbieren bei 187,8 (C(5')), 177,1 (oder 173,4) (C(2')) und 73,4 ppm (C(4')) ²⁶⁾. Wie die Tabelle zeigt, ist die Übereinstimmung für C(4) und C(5) verschiedener Verbindungen sehr gut. Die Unterschiede in den chemischen Verschiebungen von C(2) lassen sich anhand von Substituenteneffekten leicht erklären. Nach [105] bewirkt eine Phenylgruppe an einem sp^2 -hybridisierten C-Atom eine Verschiebung um 12,5 ppm nach tieferem Feld, eine t-Butylgruppe dagegen eine solche von ca. 26 ppm. Unter der Annahme, dass die Substituenten an C(2) in den Beispielen 5-9 der Tabelle ähnliche Effekte wie eine t-Butylgruppe aufweisen, ist die deutliche Verschiebung der Absorption für C(2) in diesen Verbindungen verglichen mit den

26) Die Zuordnung der Signale für C(5') und C(2') erfolgte mit Hilfe des nichtentkoppelten ^{13}C -NMR.-Spektrums von 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-benzoesäuremethylester (s. Tabelle). C(5') erscheint dabei als hochaufgespaltenes Signal ($^3J_{\text{C,H}} \approx 4$ Hz) bei 188,4 ppm, C(2') als Dublett ($^3J_{\text{C,H}(3)} \approx 4$ Hz) bei 170,1 ppm und C(4') als Septuplett ($^2J_{\text{C,H}} \approx 3,5$ Hz) bei 74,2 ppm. Den Herren Dr.W. Schwotzer, Dr.U. Vögeli und dipl.-chem. T. Jenny sei für die Aufnahme der ^{13}C -NMR.-Spektren gedankt.

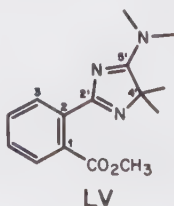
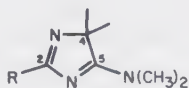
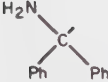


Tabelle. Chemische Verschiebungen der Atome C(5), C(2) und C(4) einiger 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-4H-imidazole ^{a)}



R	C(2)	C(4)	C(5)
	170,1	74,2	188,4
	170,5 (168,8)	74,2	188,4
	170,5	74,1	188,1
	170,5	73,9	187,2
	174,4/174,0 ^{b)}	73,2	188,2
	177,1/173,4 ^{b)}	73,4	187,8
	180,7	73,5	188,5

R	C(2)	C(4)	C(5)
	178,9	73,7	188,2
	177,7	73,6	188,0
 c)	164,9/162,7 b)	74,2	188,9

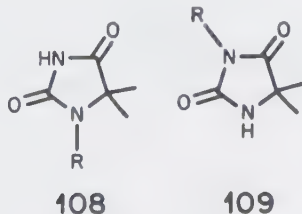
a) Spektren in CDCl_3 bei 25,2 MHz, Angabe der chemischen Verschiebungen der Protonen-entkoppelten Signale in ppm, bezogen auf internes TMS (= 0 ppm).

b) Die mit Hilfe der nichtentkoppelten Spektren mögliche Zuordnung der Signale wurde nicht durchgeführt.

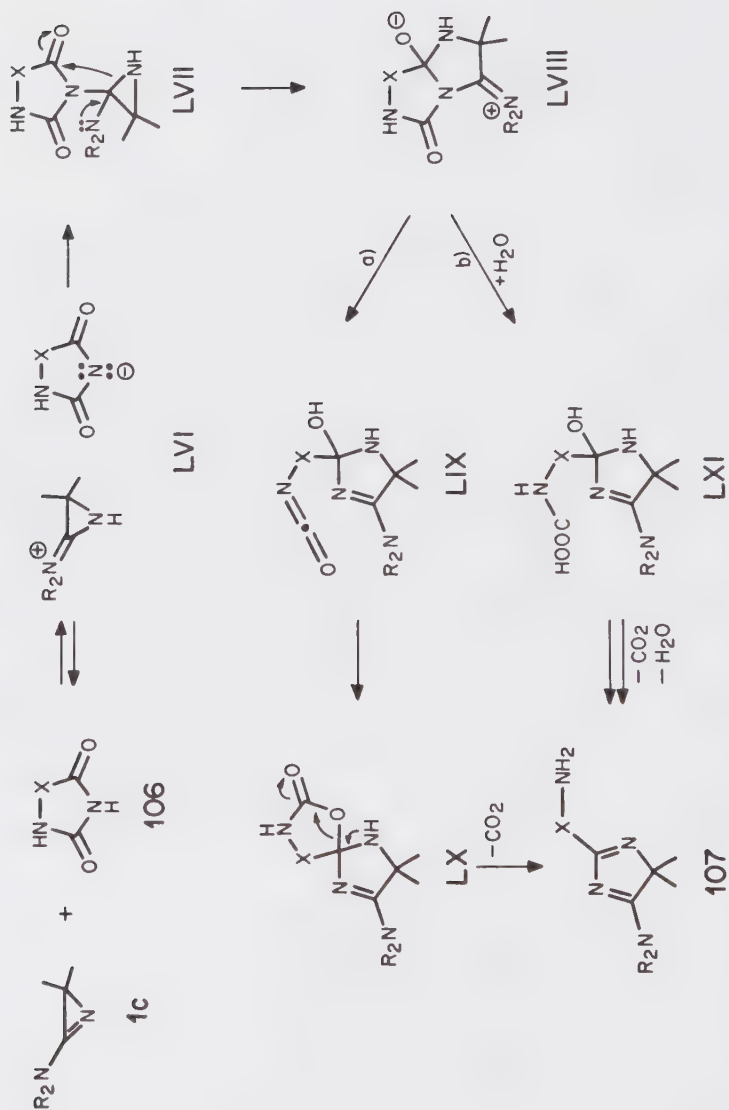
c) Spektrum in DMSO-d_6 .

170,5 ppm der Beispiele 1-4 plausibel.

In Schema 51 sind die zwei alternativen Bildungswege für die eben erwähnten 4H-Imidazole skizziert. Gemeinsames Strukturmerkmal der Edukt-Heterocyclen 106, die mit Aminoazirinen vom Typ 1c diesen Reaktionstypus eingehen, ist die Atomfolge -CO-NH-CO-NH-. Dabei scheint es keine Rolle zu spielen, ob diese Sequenz Teil eines fünf- oder sechsgliedrigen Heterocyclus ist. In Analogie zu den schon früher erwähnten Reaktionen ist eine primäre Protonierung des Aminoazirins 1c gefolgt von Addition des Anions am Amidinium-C-Atom unter Bildung des Zwischenproduktes LVII anzunehmen, welches wiederum zu einem Zwitterion LVIII weiterreagieren würde. Dieses könnte nun nach Weg a) unter Umprotonierung und Ringöffnung zu Isocyanaten des Typs LIX umlagern, aus welchen via die "Spirourethane" LX und deren Decarboxylierung die Produkte vom Typ 107 entstehen würden. Nach Weg b) müssten die Zwitterionen vom Typ LVIII durch Wasseranlagerung zu den Carbonsäuren LXI reagieren, welche durch Decarboxylierung und Dehydratisierung die Produkte 107 liefern würden. Obwohl für diesen zweiten Reaktionsweg schon katalytische Mengen von Wasser genügen und er deswegen nur sehr schwer mit Sicherheit auszuschliessen ist, ist Weg a) aus den folgenden Gründen der Vorzug zu geben: 1. Weder 1-Methyl- oder 1-Benzyl- (108, R = CH₃, CH₂Ph) noch 3-Benzyl- oder 3-Phenyl-5,5-dimethylhydantoin (109, R = CH₂Ph, Ph) reagiert unter den erwähnten Bedingungen mit dem Azirin 1e ($\equiv$ 1c, R = CH₃).

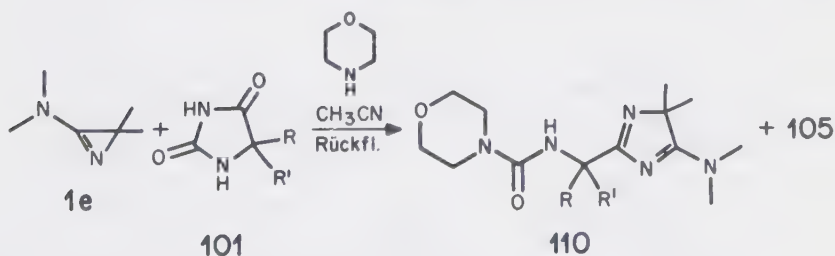


Schema 51



Während mit 109 schon der erste Reaktionsschritt, nämlich die Protonierung von 1e, verunmöglicht ist, sollte mit 108 die Reaktion bis zum Zwitterion LVIII problemlos verlaufen. Gemäss Weg b) könnten dann Produkte vom Typ 107 mit einer sekundären Aminogruppe entstehen, während ihre Bildung nach Weg a) ausgeschlossen ist, da sich das Isocyanat vom Typ LIX nicht bilden kann. 2. Wenn das Zwitterion LVIII mit Spuren von Wasser glatt zu LXI reagiert, müsste es möglich sein, mit Alkoholen die entsprechenden offenkettigen Urethane herzustellen. Bei den Umsetzungen von 1e mit den Hydantoinen 101 wurden jedoch weder in Aethanol noch in Methanol als Lösungsmittel Urethane gebildet; vielmehr entstanden wiederum die Produkte vom Typ 107 [104b]. Dieser Befund scheint auch mit Weg a) im Widerspruch zu stehen, da auch das Isocyanat LIX mit Alkoholen abgefangen werden sollte. Offenbar ist jedoch auch in diesem Falle die intramolekulare Reaktion zum cyclischen Urethan LX viel rascher. Diese Hypothese wird durch die Umsetzung von 1e mit 5,5-Dimethylhydantoin (101, $R = R' = \text{CH}_3$) in Acetonitril in Gegenwart von etwa 1,3 Mol-äquivalenten Morpholin bestätigt. Dabei werden neben 41% des 4H-Imidazols 105 ($R = R' = \text{CH}_3$) auch 13% des Harnstoffes 110 (Schema 52) isoliert, welcher als Abfangprodukt des Isocyanates vom Typ LIX gelten kann. 3. Wenn die Bildung von 107

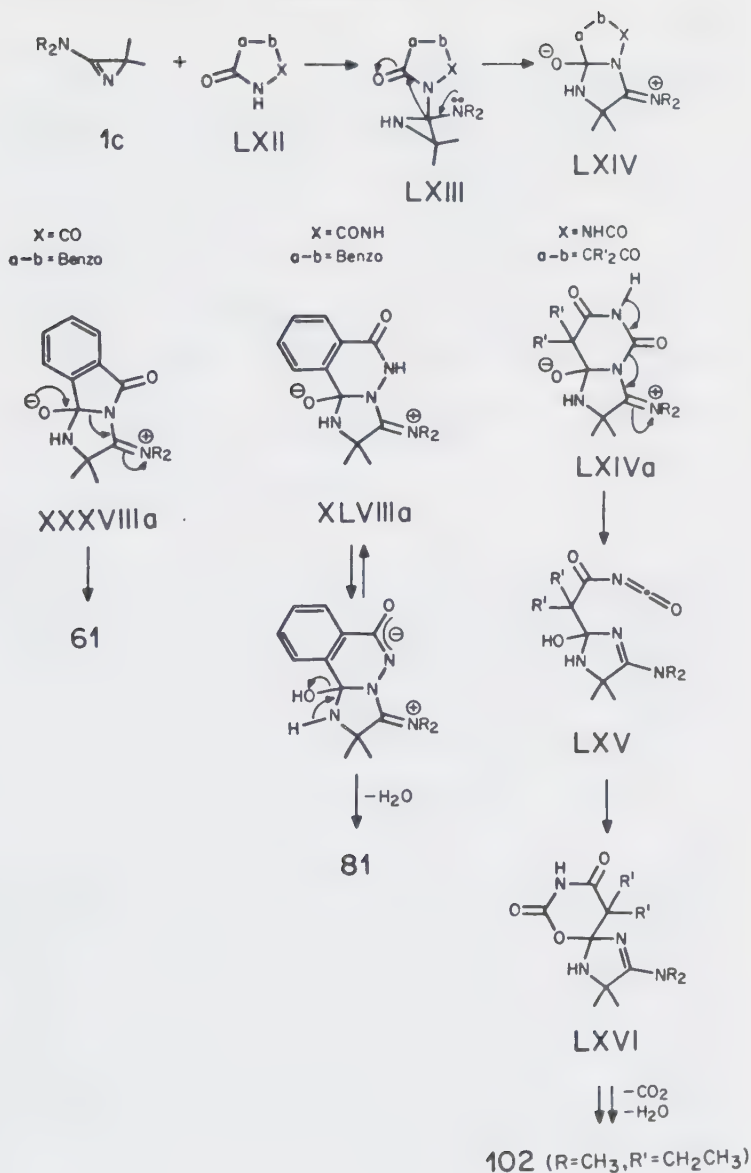
Schema 52



über Weg b) verlaufen würde, wären die unterschiedlichen Reaktionen von 1e mit z.B. Phthalimid zum achthgliedrigen Heterocyclus 61 (Schema 31) einerseits und mit Verbindungen vom Typ 106 andererseits (Schema 51) nicht verständlich. Vielmehr müsste dann die Umsetzung mit Phthalimid in nicht absoluten Lösungsmitteln nach Weg b) zu 2-(5'-Dimethylamino-4',4'-dimethyl-4'H-imidazol-2'-yl)-benzoesäure führen, was jedoch nicht beobachtet wird.

Wie die voranstehend beschriebenen Beispiele zeigen, reagiert das Aminoazirin 1e mit NH-aciden Heterocyclen nach drei verschiedenen Reaktionstypen, die in Schema 53 gegenübergestellt sind. Typische Reaktanden sind Phthalimid (Schema 31, Typ A), Phthalohydrazid (Schema 41, Typ B) und Veronal (Schemata 50 und 51, Typ C). Alle diese Reaktionen verlaufen über eine Protonierung des Azirins 1e, Ausbildung des Primäradduktes LXIII und dessen Umlagerung zum Zwitterion LXIV (Schema 53). Im Falle der "Typ-A-Reaktion" stabilisiert sich das Zwitterion XXXVIIIa unter Ladungsausgleich und Bildung des ringerweiterten Heterocyclus 61. Das entsprechende Zwitterion XLVIIIa, das bei der "Typ-B-Reaktion" mit Phthalohydrazid entsteht, geht eine Wasserabspaltung zum zwitterionischen Produkt 81 ein, welches durch Delokalisation der Ladungen stabilisiert ist. Das Zwitterion LXIVa der "Typ-C-Reaktion" endlich führt - wahrscheinlich via das Isocyanat LXV (vgl. LIX in Schema 51) - unter CO₂-Abspaltung zu 102.

Schema 53



5. Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen mit anderen Elektrophilen

5.1. Umsetzungen mit Heterokumulenen

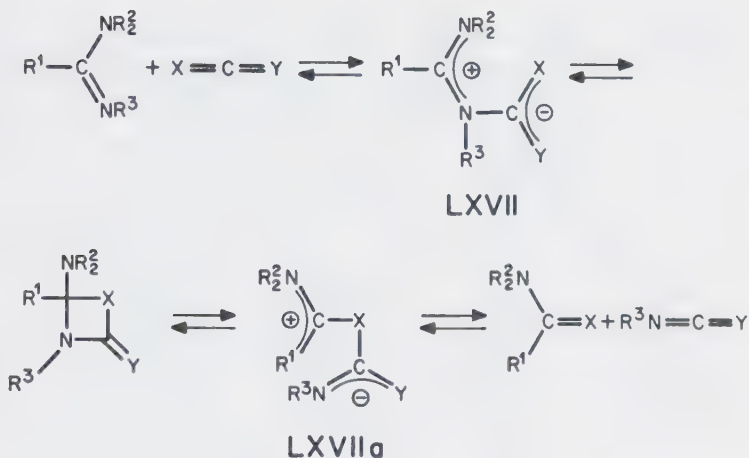
Reaktionen von Amidinen mit Heterokumulenen wie z.B. Schwefelkohlenstoff, Isothiocyanaten, Isocyanaten und Ketenen sind gut bekannt (vgl. z.B. [106] und die in [107] [108] zitierte Literatur). Dabei greift das Amidin als Nucleophil am elektrophilen Zentrum des Heterokumulens an unter Ausbildung eines dipolaren Primäradduktes vom Typ LXVII (Schema 54), d.h. eines stabilisierten $[1,5-1,3(+3,-3)]$ -Dipols ^{27) 28)}.

Die Umsetzung von Heterokumulenen mit 3-Amino-2H-azirinen 1, d.h. mit gespannten cyclischen Amidinen, sind insofern von besonderem Interesse, als sich der primär gebildete Dipol vom Typ LXVIII (Schema 55) sowohl durch Oeffnung des dreigliedrigen Ringes zum 1-Aza-allylkation LXIX, als auch im Sinne des in Schema 54 wiedergegebenen Ringschlusses zu den hochgespannten bicyclischen Zwischenprodukten LXX und LXXI, stabilisieren kann. Das 1-Aza-allylkation LXIX kann in der Folge eine Cyclisierung zu den fünfgliedrigen Heterocyclen 113 und 114

27) Zur verwendeten Nomenklatur der Dipole vgl. [109].

28) Entsprechende Dipole konnten in mehreren Fällen isoliert werden, so z.B. bei der Umsetzung von elektronenreichen Olefinen mit Schwefelkohlenstoff [110] [111], mit Isocyanaten und Isothiocyanaten [111-114] sowie von Isothioharnstoffen [115] [116] und Guanidinen [117] mit Schwefelkohlenstoff, Isocyanaten, Isothiocyanaten und Thioketen. Die Strukturen der Dipole wurden in einigen Fällen [114] [115] [117] durch Röntgen-Kristallstrukturanalysen gesichert. Auch bei der Reaktion von elektronenreichen Allenen mit z.B. Tetracyanoäthylen und Heterokumulenen werden stabile Dipole gebildet [118].

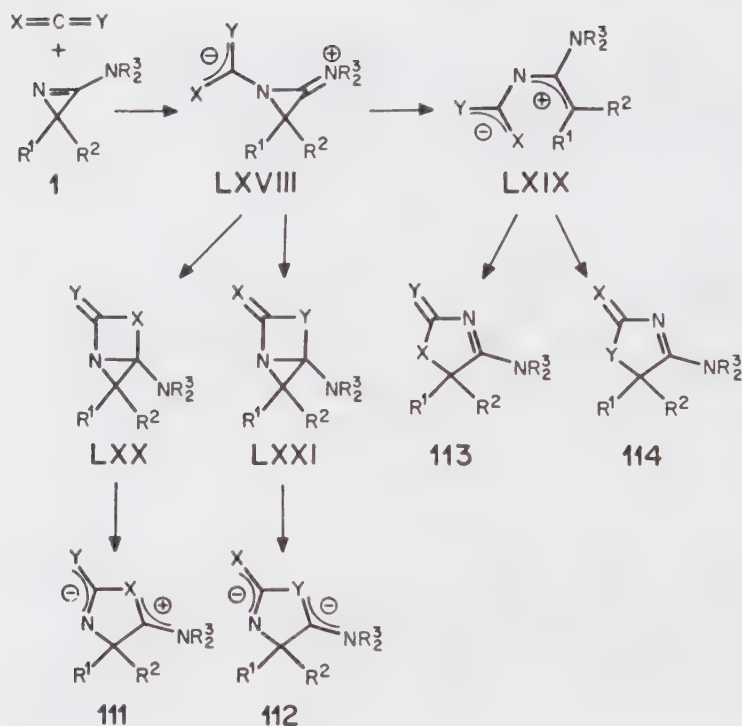
Schema 54



eingehen, während LXX und LXXI unter Abbau der Ringspannung zu dipolaren Heterocyclen vom Typ 111 und 112 abreagieren können. Dabei erfolgt im 2H-Azirin 1 bei der Reaktion von 1 $\rightleftharpoons$ 113, 114 die Ringöffnung zwischen N(1) und C(2), bei der Reaktion 1 $\rightleftharpoons$ 111, 112 dagegen zwischen N(1) und C(3), d.h. im ersten Falle wird die C,N-Einfachbindung, im zweiten jedoch die C,N-Doppelbindung gespalten.

Die im folgenden zusammengestellten Ergebnisse der Umsetzungen von 2H-Aminoazirinen mit Heterokumulenen zeigen, dass beide Reaktionswege realisiert worden sind.

Schema 55



5.1.1. Mit Schwefelkohlenstoff

3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (**1e**) setzt sich mit überschüssigem Schwefelkohlenstoff schon bei 0° zu einem (1:1)-Addukt um, das in fast quantitativer Ausbeute als wenig stabile, gelbliche Kristalle vom Smp. $108-111^\circ$ erhalten wird [109] [119] (vgl. auch [120]). Im IR.-Spektrum (KBr) der kristallinen Verbindung werden intensive Banden bei 1610 und 1538 cm^{-1} beobachtet, während in Chloroformlösung eine

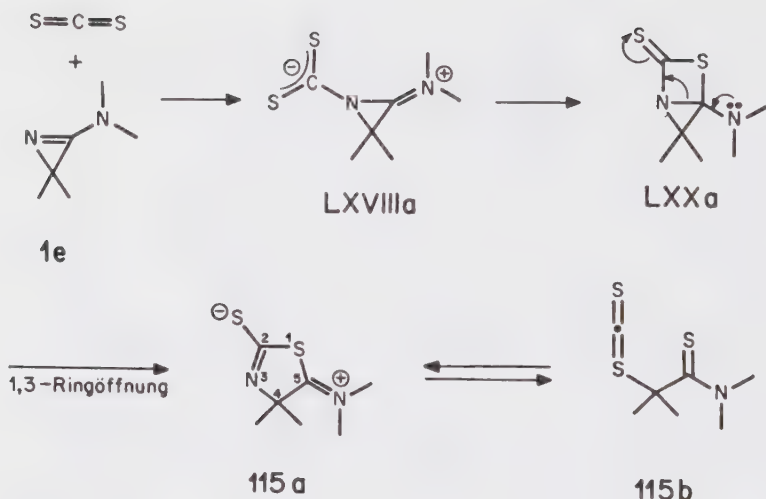
sehr intensive, breite Bande bei 2086 cm^{-1} sowie eine weitere bei 1510 cm^{-1} auftritt. Dieser Befund legt nahe, dass das (1:1)-Addukt in verschiedenen tautomeren Formen vorliegen kann, die sich leicht ineinander umlagern. Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , ca. 32°) wird ein schwach verbreitertes Singulett bei 3,55 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und ein scharfes bei 1,88 ppm ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$) beobachtet. Im $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3 , 0°) werden folgende Signale beobachtet: 199,3 (C der Thioamid-Gruppierung [121]), 134,7 (C der Isothiocyanat-Gruppierung [122]), 66,5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$), 47,5 und 43,9 ($\text{N}(\text{CH}_3)_2$) und 32,1 ppm ($\text{C}(\text{CH}_3)_2$). Die beiden Signale bei 47,5 und 43,9 ppm koaleszieren bei etwa 50° . Das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum eines Präparates, das aus einem mit ca. 50% ^{13}C angereicherten Schwefelkohlenstoff erhalten worden ist ²⁹⁾, zeigt die erwartete Intensitätssteigerung des Signales bei 134,7 ppm; die Intensitäten der anderen Signale sind nicht verändert. Im Massenspektrum findet man Pike bei m/z 188 (M^+), 129 ($\text{M}^+ - \text{HNCS}$), 100 ($\text{M}^+ - \text{CSN}(\text{CH}_3)_2$) und als Basispektr. 88 ($\text{CSN}(\text{CH}_3)_2^+$). Im Spektrum des ^{13}C -markierten (1:1)-Adduktes sind nur die Pike bei m/z 188 und 100 um 1 amu verschoben.

Aufgrund der erwähnten spektralen Daten sowie der noch zu besprechenden chemischen Reaktionen wird dem kristallinen (1:1)-Addukt die dipolare Struktur des 4,4-Dimethyl-2-thiazolin-5-dimethyliminium-2-thiolats (115a) zugeschrieben [109]. In der Zwischenzeit ist diese Struktur von Schaumann et al. [123] durch eine Röntgen-Kristallstrukturbestimmung bewiesen worden. In Chloroform und anderen Lösungsmitteln ist dagegen die nicht dipolare, ungeladene Struktur des 1-Dimethylthiocarbamoyl-1-methyl-äthyl-isothiocyanats (115b) populiert.

Die Bildung von 115 lässt sich wie in Schema 56 angegeben formulieren. Die Additionsreaktion, die erwartungsgemäss regiospezifisch erfolgt, verläuft vermutlich via die Zwischen-

29) Die Umsetzung mit dem markierten Schwefelkohlenstoff wurde von Dr. H. Link, Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, durchgeführt.

Schema 56



produkte LXVIIIa und LXXa ³⁰⁾. Letzteres lagert sich dann unter Abbau der grossen Ringspannung in das dipolare 115a um ³¹⁾. Vor kurzem wurde von Nair & Kim [125] (vgl. dazu

30) Eine direkte Bildung von LXXa im Sinne einer konzertierten [2+2]-Cycloaddition ist wenig wahrscheinlich, kann aber nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden.

31) Die Ringspannung von Cyclopropen beträgt 224,5 kJ/mol [37], und man kann annehmen, dass diejenige von 2H-Azirin einen ähnlichen Wert erreicht (s. Fussnote 1)). Die Ringöffnung der N(1),C(3)-Doppelbindung von 1 durch Cycloadditionen erfolgt über mindestens zwei Stufen, wobei Aziridin-Derivate mit einem 1-Azabicyclo[2.1.0]pentan-Skelett auftreten. Dem 1-Azabicyclo[2.1.0]pentan kann man eine ähnliche Ringspannung zuschreiben wie seinem carbocyclischen Analogon, dem Bicyclo[2.1.0]pentan, wo sie 231,2 kJ/mol beträgt [124]. Dieser Wert ist um nur

auch [23]) die Bildung von 5-Phenyl-4-thiazolin-2-thionen beim längeren Erhitzen von 3-Phenyl-2H-azirinen, die an C(2) monosubstituiert sind, in Schwefelkohlenstoff (100°) beobachtet. Als Reaktionsmechanismus ist ein Weg über die [2+2]-Cycloaddukte vom Typ LXXa anzunehmen. Ringöffnung unter Protonenverschiebung liefert dann die isolierten Produkte.

Von besonderem Interesse ist die leicht verlaufende Umwandlung der dipolaren Form 115a in die korrespondierende Heterokumulenumstruktur 115b (Schema 56). Die Energiebarriere für diese Isomerisierung ist offenbar klein, denn die Umwandlung erfolgt schon bei Raumtemperatur rasch ³²⁾. Für diesen speziellen Fall einer Valenztautomerie zwischen einer dipolaren (zwitterionischen), cyclischen Form und einer nicht dipolaren (ungeladenen), offenkettigen Form (oder vice versa) wurde der Begriff "Valenzpolaromerie" vorgeschlagen [109]. Einige Beispiele für valenzpolaromere Systeme sind in [109] zusammengestellt; die wichtigste Gruppe ist dabei diejenige der mesoionischen, fünfgliedrigen Heterocyclen vom Typ des Sydnons (vgl. dazu [126] und Kapitel 5.1.4).

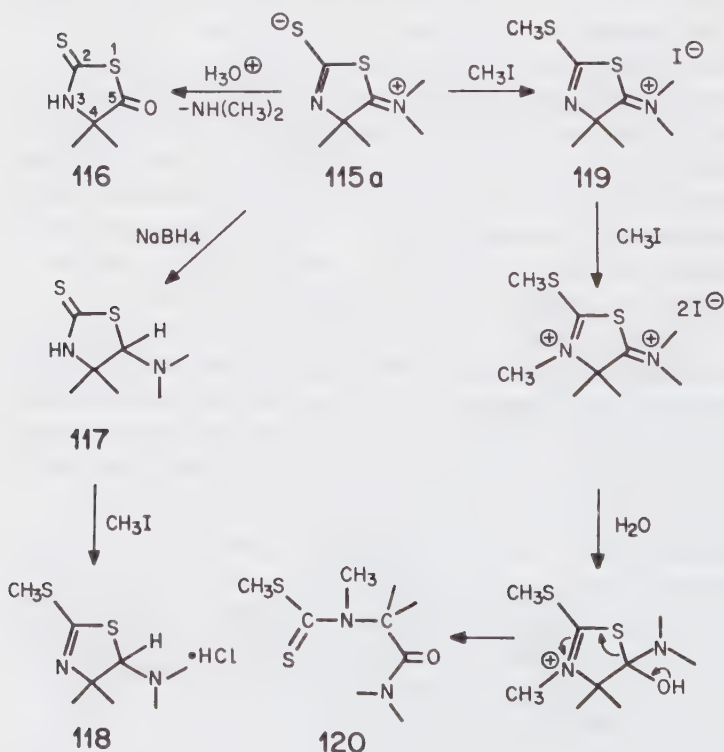
Obwohl spektroskopische Hinweise für das Vorliegen des Gleichgewichtes 115a $\rightleftharpoons$ 115b in Lösung fehlen - es kann nur 115b nachgewiesen werden - , sind Folgereaktionen beider valenzpolaromeren Strukturen beobachtet worden [109] [120]. So liefert die säure-

6,7 kJ/mol grösser als die Ringspannung von Cyclopropen. Ein ähnlich kleiner Unterschied in den Ringspannungen tritt zweifellos auch für 1-Azabicyclo[2.1.0]pentan und 2H-Azirin auf, d.h. Cycloadditionsreaktionen an die C=N-Bindung von 1 sollten durch die im Cycloaddukt vorhandene Ringspannung nicht aufgehalten werden.

- 32) Die Kristallstrukturanalyse [123] zeigt, dass die S(1),C(2)-Bindung von 115a gedehnt, der Winkel N(3)-C(2)-S(6) aufgeweitet und derjenige zwischen S(1)-C(2)-S(6) gestaucht ist. Die Geometrie von 115b trägt somit auch zur Struktur des kristallinen Materials einen gewissen Anteil bei.

katalysierte Hydrolyse von 115 in sehr guter Ausbeute die bekannte Verbindung 4,4-Dimethyl-5-oxo-thiazolidin-2-thion (116, Schema 57) [127] 33). Mit Natriumborhydrid wird ebenfalls in sehr guter Ausbeute 5-Dimethylamino-4,4-dimethyl-thiazolidin-2-thion (117) erhalten. Dieses liefert mit Methyljodid in 2-Propanol ein öliges Methylierungsprodukt, das als kristallisiertes Hydrochlorid 118 isoliert und charakterisiert wurde.

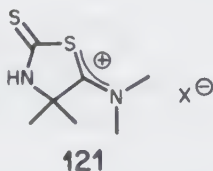
Schema 57



33) Schaumann et al. [120] isolierten bei der "neutralen Hydrolyse" neben 116 in vergleichbaren Mengen 4,4-Dimethyl-thiazolidin-2,5-dithion.

Die Konstitution der erwähnten Produkte folgt aus Analysen und spektralen Daten (s. [109]). Bei der Behandlung des Adduktes 115 mit Methyljodid bei -40° wird 4,4-Dimethyl-2-methylthio-2-thiazolin-5-dimethyliminium-jodid (119) erhalten. Wird die Methylierung von 115 dagegen mit überschüssigem Methyljodid und Kaliumcarbonat in Aceton bei Raumtemperatur ausgeführt und anschliessend unter Verwendung von Wasser aufgearbeitet, so resultiert in guter Ausbeute N-(1-Dimethylcarbamoyl-1-methyl-äthyl)-N-methyl-dithiocarbaminsäure-methylester (120), dessen IR.-Spektrum durch die tertiäre Amidbande bei 1638, die C-N-Bande bei 1573 und die C=S-Bande bei 1173 oder 1114 cm^{-1} [128] charakterisiert ist. Das ^1H -NMR.-Spektrum steht mit der Konstitution 120 in Einklang. Die Zuordnung der Signale wird durch das Spektrum der Hexadeuterioverbindung 120-d₆ bestätigt, die ausgehend von Trideuteriomethyljodid hergestellt worden ist. Dasselbe trifft für die Interpretation des Massenspektrums zu, das Pike für die Fragment-Ionen (M^+-SCH_3) bzw. (M^+-SCD_3), ($\text{M}^+-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$), $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CN}(\text{CH}_3)\text{CS}^+$ bzw. $\text{CH}_2(\text{CH}_3)\text{CN}(\text{CD}_3)\text{CS}^+$, $\text{SCHN}(\text{CH}_3)_2^+$ bzw. $\text{SCHN}(\text{CH}_3)(\text{CD}_3)^+$ und $\text{CON}(\text{CH}_3)_2^+$ zeigt. Das zu 120 analoge S,N-Diallylderivat entsteht bei der Einwirkung von Allylbromid auf 115 gefolgt von hydrolytischer Aufarbeitung. Die wahrscheinliche Bildungsweise von 120 ist im Schema 57 wiedergegeben; Primärprodukt ist dabei das bei tiefer Temperatur isolierbare 119.

Eine ebenfalls für Dipole charakteristische Reaktion wurde von Schaumann et al. [120] beschrieben: Umsetzung von 115 mit Perchlorsäure in Acetanhydrid liefert das Perchlorat 121 ($\text{X} = \text{ClO}_4$)³⁴⁾.



34) Das entsprechende Thiocyanat 121 ($\text{X} = \text{SCN}$) entsteht bei der Thermolyse von 115 [120].

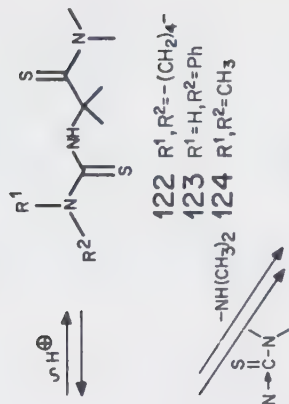
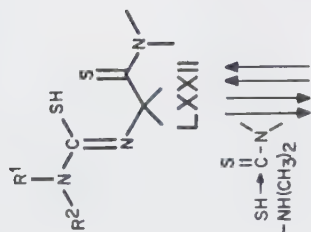
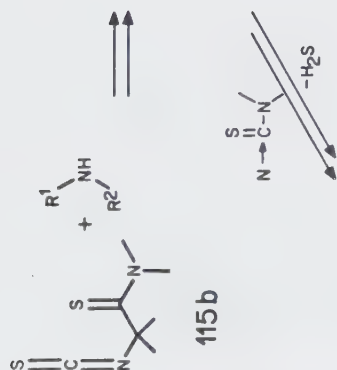
Als Beispiel für eine Reaktion der valenzpolaromeren Isothiocyanatstruktur 115b soll die Umsetzung des Adduktes 115 mit Aminen dienen [109] [120] (Schema 58). Mit Pyrrolidin resultiert in hoher Ausbeute das "normale" Additionsprodukt an die Isothiocyanat-Gruppierung in 115b, nämlich 2,2-Dimethyl-N',N'-tetramethylen-1,4-dithiohydantoinsäure-dimethylamid (122). Auch beim Umsatz mit Anilin bildet sich das entsprechende Dithioamid 123 als Hauptprodukt (35%). Daneben lässt sich in 15% Ausbeute 5,5-Dimethyl-3-phenyl-2,4-dithiohydantoin (125) isolieren ³⁵⁾. Letzteres entsteht in fast quantitativer Ausbeute beim Erhitzen von 123 auf 120° (vgl. [129]).

Ein zu 125 analoger Heterocyclus der Formel 126 resultiert bei der Umsetzung von 115 mit Benzylamin in 32% Ausbeute.

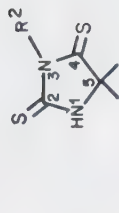
2-Amino-4,4-dimethyl-2-thiazolin-5-thione, nämlich die Verbindungen 128 und 129 (Schema 58), werden bei der Umsetzung von 115 mit Morphin bzw. N-Methylpiperazin erhalten. Aus der Reaktion von 115 mit überschüssigem Dimethylamin in Toluol bei Raumtemperatur resultiert das Thioharnstoffderivat 124. Schon beim Stehen bei Raumtemperatur spaltet dieses Dimethylamin ab unter Ausbildung des 2-Dimethylamino-4,4-dimethyl-2-thiazolin-5-thions (127). Dieselbe Verbindung wird auch beim Erhitzen von reinem 115 unter Argon auf 100° oder beim langen Stehenlassen bei Raumtemperatur in sehr guter Ausbeute erhalten. Die Verbindung 127 wurde als Schlüsselsubstanz besonders ausführlich charakterisiert (vgl. [109]). Sie gibt ein kristallines Pikrat, aus dem sich die Base 127 unverändert freisetzen lässt. Die Konstitution von 127 wurde durch die Röntgen-Kristallstrukturbestimmung dieses Pikrates bewiesen; die Struktur ist in Figur 6 in einer Stereoprojektion wiedergegeben ³⁶⁾.

35) Schaumann et al. [120] erhielten als weiteres Nebenprodukt 2-Dimethylamino-4,4-dimethyl-1-phenyl-2-imidazolin-5-thion.

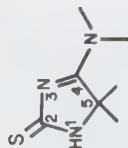
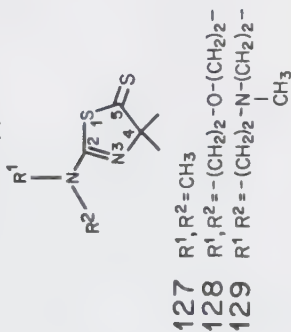
36) Herrn P. Schönholzer, F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, sei für die Röntgen-Kristallstrukturanalyse gedankt.



122 R¹, R² = -(CH₂)₄-
 123 R¹ = H, R² = Ph
 124 R¹, R² = CH₃



125 R² = Ph
 126 R² = CH₂Ph



130

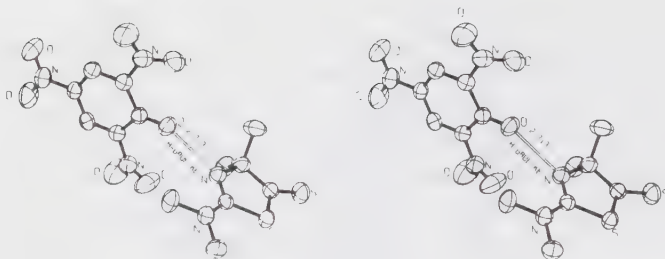


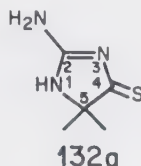
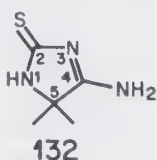
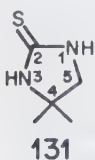
Fig. 6. Stereoprojektion des Pikrates von 2-Dimethylamino-4,4-dimethyl-2-thiazolin-5-thion (127-Pikrat).

Von Interesse sind die IR.- und ^{13}C -NMR.-Spektren von 127. Ersteres zeigt in Chloroform die C=N-Absorption bei 1627 (vgl. z.B. [130]) sowie die C=S-Absorption bei 1109 cm^{-1} . Im ^{13}C -NMR-Spektrum erscheint C(5) unerwartet tief bei 252,6 ppm, ähnlich wie in Thiocampher ($\delta_{\text{CS}} = 269,0$ ppm [131]). C(2) absorbiert bei 155,0, C(4) bei 92,1, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ bei 39,1 und $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ bei 30,8 ppm. Die Zuordnung der Signale wird bestätigt durch den Befund, wonach im Spektrum des thermischen Umlagerungsproduktes aus 2- ^{13}C -115 das Signal bei 155,0 ppm (C(2)) mit verstärkter Intensität auftritt. Das Massenspektrum von 127 ist durch die Pike für M^+ , $\text{M}^+ - \text{CH}_3$, $\text{M}^+ - \text{CS}_2$ und $\text{M}^+ - \text{CS}_2 - \text{CH}_3$ gekennzeichnet. Alle diese Pike finden sich im Spektrum des aus 2- ^{13}C -115 bereiteten Umlagerungsproduktes um 1 amu nach höherer Masse verschoben. Auch aus ^{13}C -127 wird im Massenspektrometer somit $^{12}\text{CS}_2$ abgespalten, obwohl $^{13}\text{CS}_2$ für die Synthese von 2- ^{13}C -115 verwendet worden war.

Die Cyclisierung von 124 zu 127, die unter Abspaltung von Dimethylamin erfolgt, ist reversibel: Beim Stehenlassen von 127 in Gegenwart von überschüssigem Dimethylamin bei Raumtemperatur wird das Thioharnstoffderivat 124 zurückgebildet (Schema 58).

Einen vierten Typ eines Reaktionsproduktes liefert die Umsetzung von 115 mit flüssigem Ammoniak bei Raumtemperatur,

nämlich 4-Dimethylamino-5,5-dimethyl-3-imidazolin-2-thion (130, 19%, Schema 58), neben einer Verbindung vom Smp. 230° (Zers., 36%). 130 wird in ca. 3% Ausbeute auch als Nebenprodukt der Umsetzung von 1e mit Schwefelkohlenstoff gefunden. Seine Struktur folgt aus den spektralen Daten sowie der reduktiven Ueberführung in das bekannte 4,4-Dimethyl-imidazolidin-2-thion (131) [132]. Für die Verbindung vom Smp. 230° mit der Summenformel $C_5H_9N_3S$ kommen aufgrund der spektralen Daten die beiden Formeln 132 und 132a in Frage. Von der Struktur 132a könnte man erwarten, dass das ^{13}C -Resonanzsignal von C=S ähnlich wie in der Verbindung 127 bei etwa 250 ppm liegt.



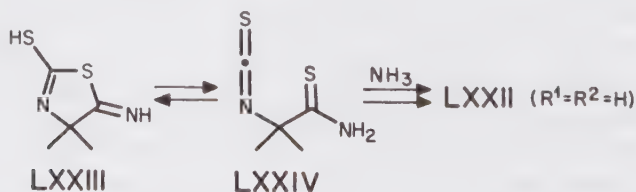
Die bei tiefstem Feld liegenden Signale werden jedoch bei 181,9 und 179,4 ppm - ähnlich wie bei 130 - gefunden, eine Beobachtung, die besser mit der Konstitution 132 übereinstimmt.

Die Bildungsweisen der verschiedenen Amin-Umsetzungsprodukte von 115 sind in Schema 58 wiedergegeben. Zwischenprodukte sind stets solche vom Typ LXXII. Im Falle von Pyrrolidin, Anilin und überschüssigem Dimethylamin resultieren unter Protonenverschiebung die normalen Additionsprodukte 122-124. Angriff des Schwefelatoms der Thiolgruppe auf die Thioamid-Gruppierung, gefolgt von Abspaltung von Dimethylamin, liefert im Falle des Dimethylamin-, Morpholin- und N-Methylpiperazin-Adduktes die Heterocyclen 127-129. Zumindest im Falle von Dimethylamin ist der Reaktionsschritt LXXII $\rightleftharpoons$ 127 reversibel. Angriff des Stickstoffatoms auf die Thioamid-Gruppierung im Anilin- bzw. Benzylamin-Addukt des Typs LXXII, gefolgt von Dimethylamin-Abspaltung, führt zu 125 bzw. 126 ³⁷⁾. Nur im Falle des Ammoniak-Adduktes

37) Auch mit weiteren primären Aminen bildet 115 Dithiohydantoine vom Typ 125 (vgl. [120]).

vom Typ LXXII ist ein Angriff des N-Atoms auf die Thioamid-Gruppierung, gefolgt von Schwefelwasserstoff-Eliminierung, unter Bildung von 130 möglich. Da Schwefelwasserstoff eine bessere Weggangsgruppe darstellt als Dimethylamin, ist verständlich, dass die Verbindung vom Typ 125 ($R^2 = H$, 5,5-Dimethyl-2,4-dithiohydantoin) nicht beobachtet wird. Bei den Addukten der sekundären Amine ist aus sterischen Gründen der $N \rightarrow$ Thioamid-Angriff erschwert. Die Addukte stabilisieren sich entweder durch Protonenverschiebung (Pyrrolidin- und Dimethylamin-Fall, 122 bzw. 124) oder durch $S \rightarrow$ Thioamid-Angriff, gefolgt von Dimethylamin-Abspaltung (Dimethylamin-, Morpholin- und N-Piperazin-Fall, 127-129). Das Addukt LXXII mit Benzylamin als Komponente verhält sich wie dasjenige aus Ammoniak ($N \rightarrow$ Thioamid-Angriff); Stabilisierung ist aber hier nur durch Dimethylamin-Abspaltung zum Endprodukt 126 möglich. Das Anilin-Addukt des Typs LXXII nimmt wegen der geringeren Nucleophilie des Anilinstickstoffatoms eine Zwischenstellung ein.

Bei der Bildung des Ammoniak-Adduktes vom Smp. 230° der Formel 132 (oder 132a) muss ein $N(CH_3)_2 \rightarrow NH_2$ -Austausch eingetreten sein. Dieser könnte via die dipolare Struktur 115a unter intermediärer Bildung von LXXIII verlaufen. Ringöffnung zum

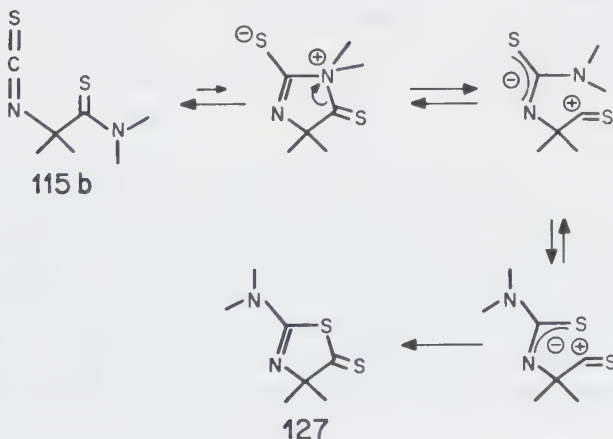


Heterokumulen LXXIV und Reaktion mit einer zweiten Molekel Ammoniak führt zum Isothioharnstoff vom Typ LXXII, welcher die Cyclisierung zu 132 eingeht.

Bemerkenswert ist die offensichtlich auch rein thermisch verlaufende Isomerisierung von 115 zu 127. Die entsprechende Umlagerung in Gegenwart von Dimethylamin ist bereits erwähnt

worden (Schema 58). Beim Erhitzen von 115 in Substanz auf 100° ist die Isomerisierung zu 127, die langsam auch bei Raumtemperatur erfolgt ³⁸⁾, nach 30 Min. beendet [109] (vgl. [120]). Diese nicht katalysierte Isomerisierung lässt sich via die in Schema 59 formulierten dipolaren Zwischenprodukte verstehen ³⁹⁾. Möglich scheint auch das intermediäre Auftreten von 1-Dimethyl-thiocarbamoyl-3,3-dimethyl-aziridinthion (vgl. [20a]). Bei der Thermolyse von 115 entsteht neben 127 in geringen Mengen α -Methyl-thioacrylsäuredimethylamid (133).

Schema 59

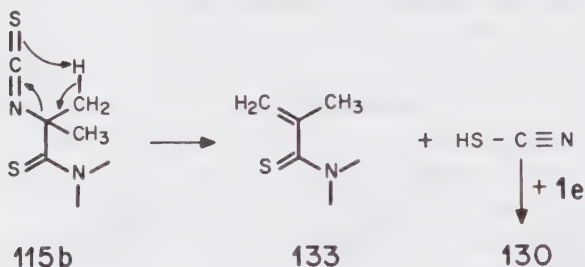


38) Die Umwandlung beim längeren Stehen unter Argon erfolgt vermutlich via Katalyse durch Dimethylamin, das bei teilweiser Hydrolyse von 115 zu 116 (Schema 57) in Freiheit gesetzt wird.

39) Via einen analogen Reaktionsmechanismus wurde die Bildung von 2-Dimethylamino-4,4-dimethyl-1-phenyl-2-imidazo-5-thion (s. Fussnote 35) formuliert [120].

Seine Bildung kann im Sinne der in Schema 60 skizzierten retro-En-Reaktion erklärt werden. Die dabei ebenfalls auftretende Rhodanwasserstoffsäure (Thiocyansäure) lässt sich indirekt durch das Auftreten des Thiocyanats 121 ($X = SCN$) nachweisen [120].

Schema 60

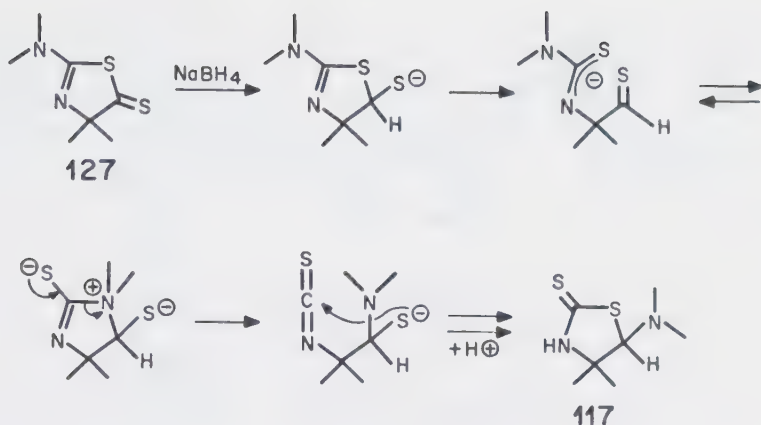


Die beim Erhitzen von 115 beobachtete Spaltungsreaktion zu 133 und Rhodanwasserstoffsäure erfolgt bereits bei der Herstellung des Adduktes 115 aus 1e und Schwefelkohlenstoff. Als Nebenprodukt fällt dabei nämlich 130 (Schemata 58 und 60) an, das Abfangprodukt von HSCN mit dem Aminoazirin 1e. In einem Kontrollversuch ist gezeigt worden [109], dass bei der Reaktion von 1e mit Rhodanwasserstoffsäure 130 tatsächlich in guter Ausbeute erhalten wird.

Ueberraschend ist die Beobachtung, wonach das Umlagerungsprodukt 127 mit Natriumborhydrid in 2-Propanol bei Raumtemperatur in 50% Ausbeute in das Reduktionsprodukt 117 aus 115a (Schema 57) umgewandelt wird. Für diese reduktive Umwandlung ist vermutlich die in Schema 61 angegebene Reaktionsfolge, die ungefähr der Umkehrung der Reaktionsfolge in Schema 59 entspricht, verantwortlich.

Die ungeladene Form 115b des Azirin/Schwefelkohlenstoff-Adduktes ist imstande, bei Raumtemperatur in Acetonlösung mit einer zweiten Molekel 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) zu re-

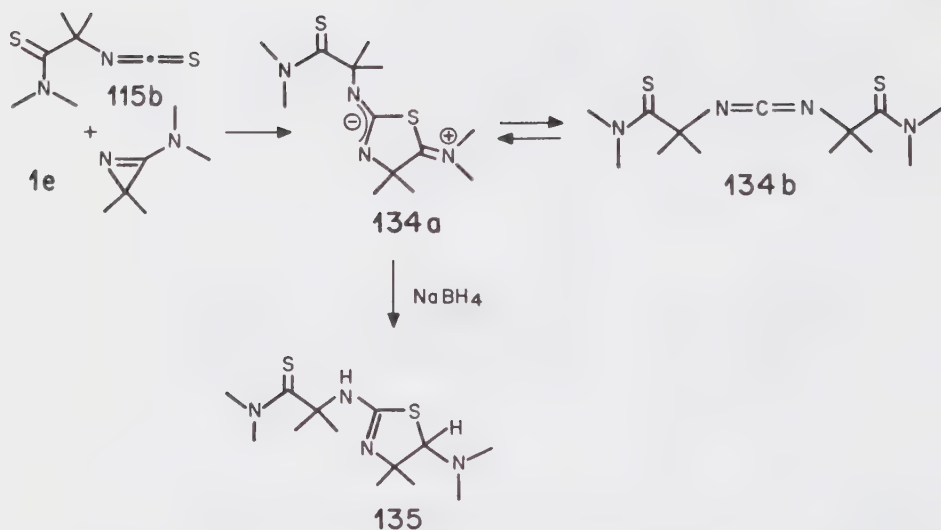
Schema 61



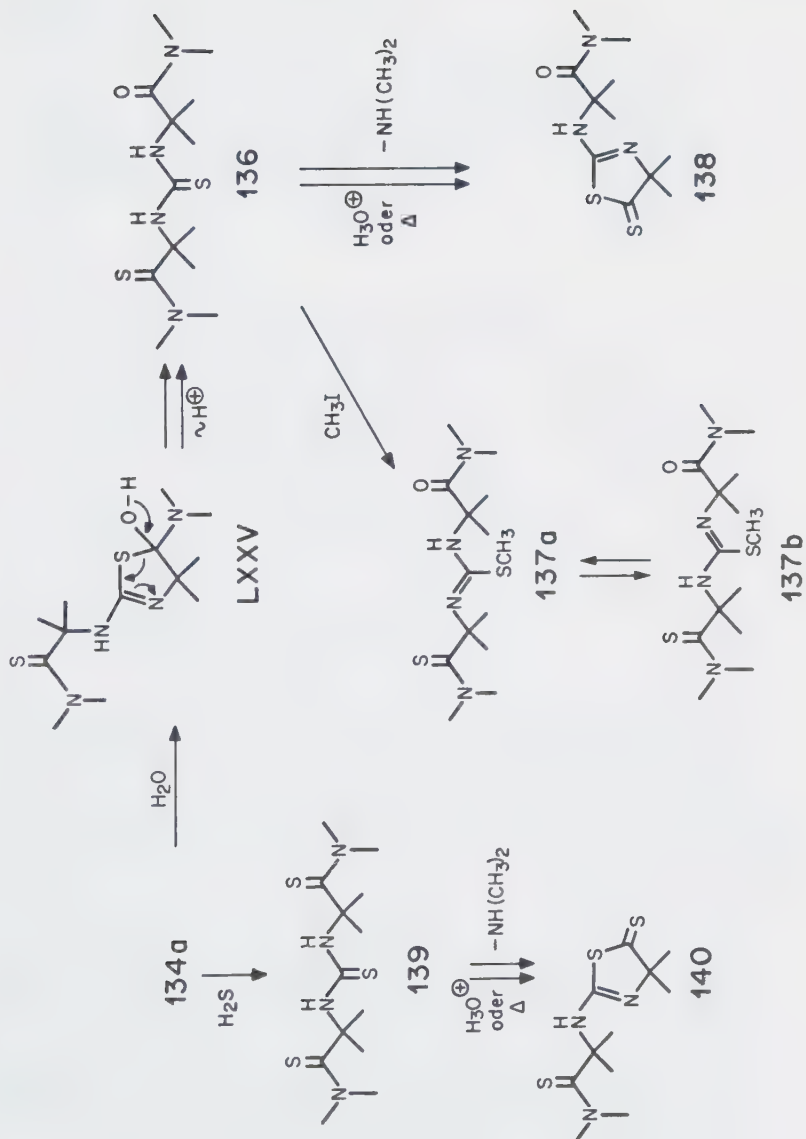
agieren: In 60% Ausbeute entsteht das (2:1)-Addukt 134 (Schema 62) der Formel $C_{13}H_{24}N_4S_2$ vom Smp. $77,5-78,5^{\circ}$. In 67% Ausbeute erhält man die gleiche Verbindung beim längeren Stehenlassen eines Gemisches aus zwei Mol-Aequivalenten Azirin 1e und einem Mol-Aequivalent Schwefelkohlenstoff. Der kristalline Stoff zeigt im IR. (KBr) eine starke Carbodiimid-Absorption bei 2100 cm^{-1} und eine C=S-Bande bei 1160 cm^{-1} . In Chloroform liegen die entsprechenden Banden bei 2110 und 1136 cm^{-1} . Daraus ist zu schliessen, dass das (2:1)-Addukt sowohl in kristallisierter als auch in gelöster Form in der Carbodiimidstruktur 134b vorliegt; die dipolare Form 134a ist nicht in nachweisbarer Menge populiert. In 134a ist die negative Ladung wesentlich schlechter stabilisiert als in 115a. Auch das ^1H -NMR.-Spektrum in Deuteriochloroform entspricht der symmetrischen Carbodiimidform 134b. Es treten nur zwei Singulette auf, nämlich ein breites für die zwei $N(\text{CH}_3)_2$ - und ein scharfes für die zwei $C(\text{CH}_3)_2$ -Gruppen bei $3,50$ bzw. $1,63\text{ ppm}$.

Der Bildungsmechanismus von 134 aus dem Azirin 1e und dem Heterokumulen 115b entspricht demjenigen von 115 aus 1e und dem Heterokumulen Schwefelkohlenstoff.

Schema 62



Vom (2:1)-Addukt 134 gibt es offenbar nur Reaktionsprodukte, die sich von der dipolaren Form 134a und nicht von der Carbodiimid-Form 134b ableiten. Reduktion mit Natriumborhydrid in 2-Propanol führt zu 5-Dimethylamino-2-(1-dimethylthiocarbamoyl-1-methyl-äthylamino)-4,4-dimethyl-2-thiazolin (135, Schema 62), das als kristallines Fumarat isoliert werden kann. Die aus dem Salz freigesetzte Base schmilzt bei 113-114°. Die Hydrolyse von 134 in neutralem Milieu liefert nicht ein Harnstoffderivat, sondern den Thioharnstoff 136. Dieser unerwartete Befund kann wie in Schema 63 formuliert erklärt werden: Wasseranlagerung an das Valenzpolaromere 134a führt zu LXXV, welches unter Ringöffnung und Protonenverschiebung 136 liefert. Seine unsymmetrische Struktur - im Gegensatz zum erwarteten symmetrischen Harnstoffderivat - folgt aus den spektralen Daten, insbesondere dem ^1H -NMR.-Spektrum, das bei 3,60 und 3,52 ppm zwei breite Singulette für $\text{CSN}(\text{CH}_3)_2$, bei 3,02 ppm ein Singulett für $\text{CON}(\text{CH}_3)_2$ und zwei Singulette bei 1,76 und



1,58 ppm für die beiden $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppen aufweist. Die Konstitution 136 ist aber auch auf chemischem Wege durch die Methylierung zu 137 bzw. durch die thermische oder säurekatalysierte Cyclisierung zum 2-Thiazolin-5-thion 138 sichergestellt worden [109] (vgl. auch [120])⁴⁰⁾. Mit Schwefelwasserstoff ergibt 134 das symmetrische Thioharnstoffderivat 139, welches thermisch oder bei der Behandlung mit verdünnter Salzsäure unter Abspaltung von Dimethylamin zum 2-Thiazolin-5-thion 140 cyclisiert⁴¹⁾.

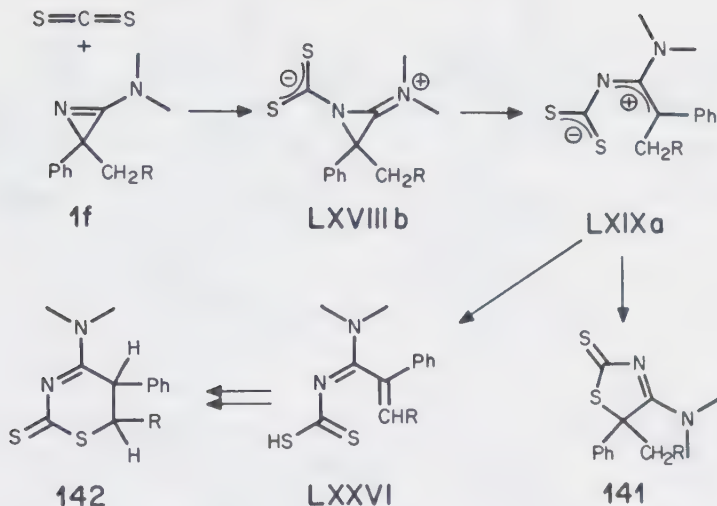
Im Gegensatz zu den eben beschriebenen Reaktionen von Schwefelkohlenstoff mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) - und auch der 3-Phenyl-2H-azirine (vgl. [125]) -, die unter Spaltung der N(1),C(3)-Doppelbindung verlaufen, setzen sich 2-Alkyl-3-dimethylamino-2-phenyl-2H-azirine (1f) mit CS_2 unter Spaltung der N(1),C(2)-Einfachbindung um (vgl. Schema 55). Als Hauptprodukte der Reaktion werden nämlich die zwei isomeren (1:1)-Addukte 141 und 142 isoliert, deren Bildungsweise in Schema 64 angegeben ist [134]. Das Thiazolin 141 könnte dabei direkt durch Ringschluss des Zwitterions LXIXa entstehen, während das 1,3-Thiazin 142 aus LXIXa durch Umprotonierung zu LXXVI gefolgt von Elektrocyclisierung gebildet wird.

Die bevorzugte Spaltung der N,C-Einfachbindung unter Ausbildung des 1-Azaallylkations LXIXa im Falle der Reaktion von CS_2 mit den Aminoazirinen vom Typ 1f muss auf den das Zwitterion LXIXa stabilisierenden Effekt der Phenylgruppe zurückgeführt werden.

40) Eine zu 134 $\rightarrow$ 138 analoge Reaktionssequenz wurde vor kurzem von Schaumann et al. mit Hilfe einer Röntgen-Kristallstrukturanalyse des Produktes vom Typ 138 bewiesen [133].

41) Das Vorliegen der Verbindungen 138 und 140 in der tautomeren Form mit exocyclischer Doppelbindung kann aufgrund der angegebenen Daten nicht ausgeschlossen werden.

Schema 64

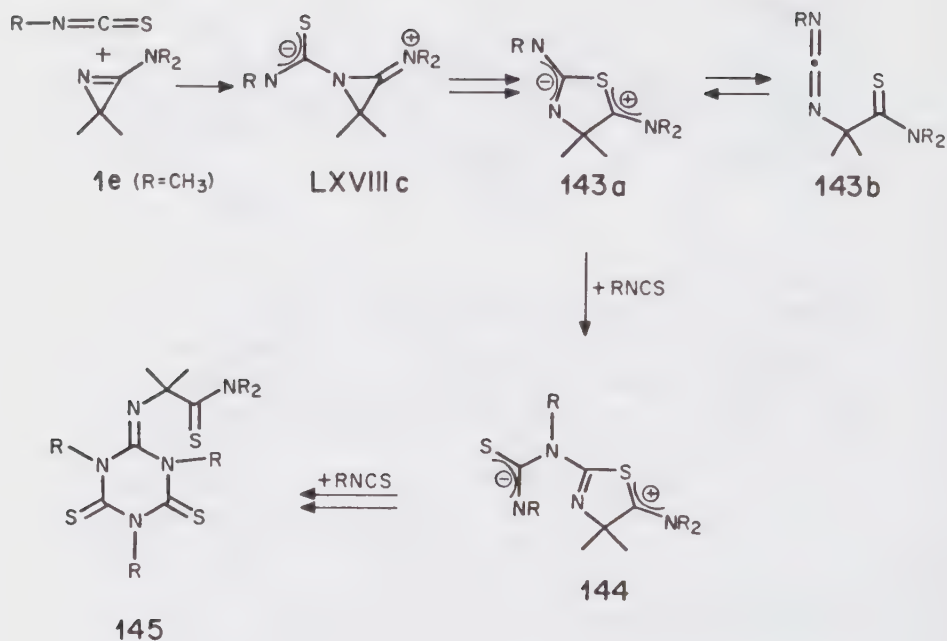


5.1.2. Mit Isothiocyanaten

Die Reaktionen von Aminoazirinen **1** mit Isothiocyanaten sind besonders vielseitig. Als Primärprodukte sind dabei in allen Fällen Iminiumaziridine vom Typ **LXVIII c** anzunehmen. Je nach Reaktionsbedingung und Art des Isothiocyanats - es spielen sowohl elektronische als auch sterische Faktoren eine Rolle - stabilisiert sich dieses unter Bildung von (1:1)-, (1:2)- oder (1:3)-Addukten des Typs **143**, **144** bzw. **145** (Schema 65).

Die aus **LXVIII c** unter Abbau der Dreiringspannung via Ring-schluss über das S-Atom gebildeten zwitterionischen (1:1)-Addukte **143a** sind stabile, isolierbare Verbindungen, wenn es sich beim Substituenten R um einen Elektronenakzeptor wie z.B. PhCO oder $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$ handelt [96] [135]. Im Falle des Benzoylisothiocyanats wurde die dipolare Struktur **146a** (= **143a**, $\text{R} = \text{PhCO}$) durch eine Röntgen-Kristallstrukturana-

Schema 65



lyse bewiesen ⁴²⁾. Die Stereoprojektion der Molekel ist in Figur 7 wiedergegeben.

Neben den spektralen Daten von **146a** sind vor allem auch die in Schema 66 zusammengestellten Reaktionen für die Struktur beweisend. Alle Produkte leiten sich dabei von der dipolaren Form **146a** ab; es gibt keinen Hinweis für das Auftreten des zu **146a** valenzpolaromeren Carbodiimids **146b**. Dieser Befund ist mit der sehr guten Delokalisierung der negativen Ladung in **146a** zu erklären. Diese Stabilisierung und die damit verbundene geringe Nucleophilie des exocyclischen N-Atoms sind auch

42) Herrn P. Schönholzer, F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, sei für die Strukturbestimmung gedankt.

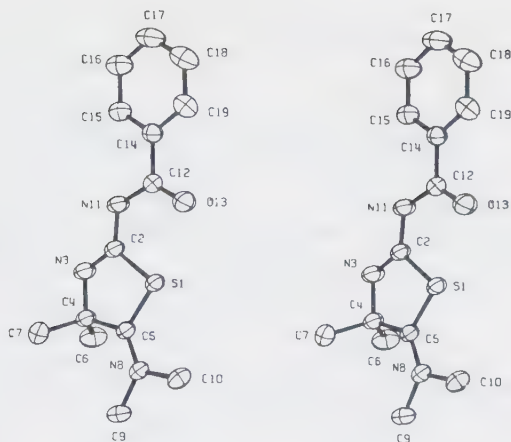
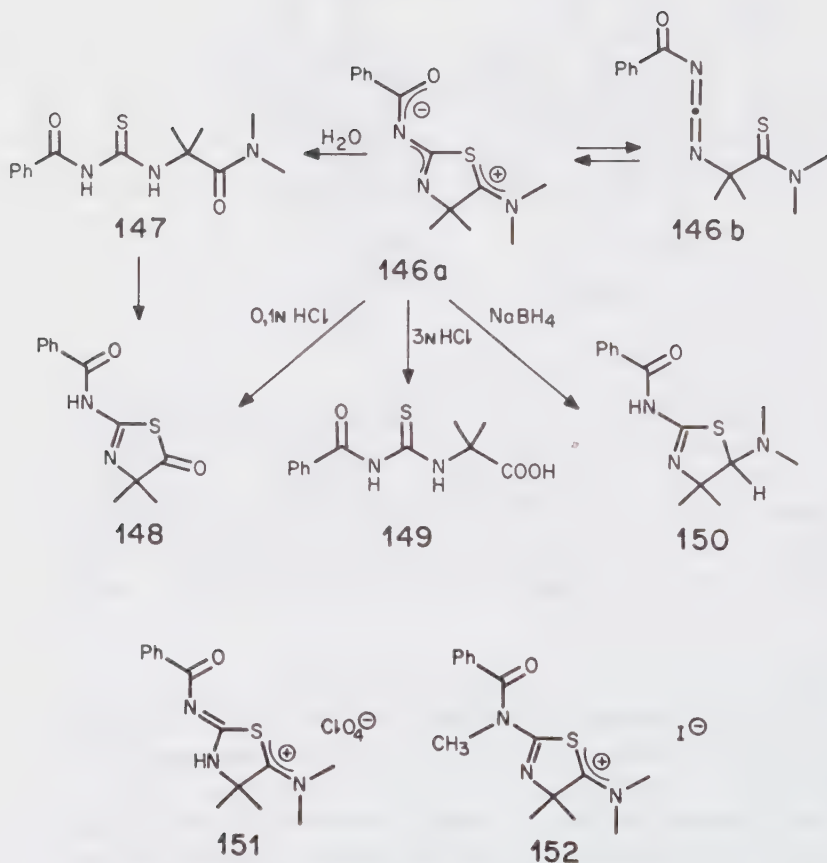


Fig. 7. Stereoprojektion von 4,4-Dimethyl-2-thiazolin-5-dimethyliminium-2-benzamidat (146a).

verantwortlich dafür, dass im Falle der elektronenarmen Isothiocyanate die Reaktion auf der Stufe der (1:1)-Addukte stehen bleibt und keine (1:2)- und (1:3)-Addukte gebildet werden.

Ebenfalls (1:1)-Addukte werden bei der Umsetzung von 1e mit sterisch anspruchsvollen Alkylisothiocyanaten ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ etc.) erhalten [135], wobei z.T. erhöhte Reaktionstemperaturen erforderlich sind. Diese Addukte liegen jedoch aufgrund spektroskopischer Untersuchungen ausschliesslich in der Carbodiimidform 143b vor. Die Hydrolyse unter neutralen Bedingungen, die zum Thioharnstoffderivat 147a führt (Schema 67), beweist jedoch eindeutig das Vorliegen des valenzpolaromeren Gleichgewichtes 143a $\rightleftharpoons$ 143b (vgl. auch Schema 66 und Kapitel 5.1.1). Die Thioharnstoffe 147a ($R = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{Ph}$) cyclisieren beim Erwärmen unter Abspaltung von Dimethylamin zu 2-Thiohydantoinen des Typs 153; im Falle von $R = t\text{-Butyl}$ oder Adamantyl unterbleibt jedoch der Ringschluss [135], was auf sterische Faktoren zurückzuführen ist. Auch die Reaktion der Carbodiimide 143b mit Iso-

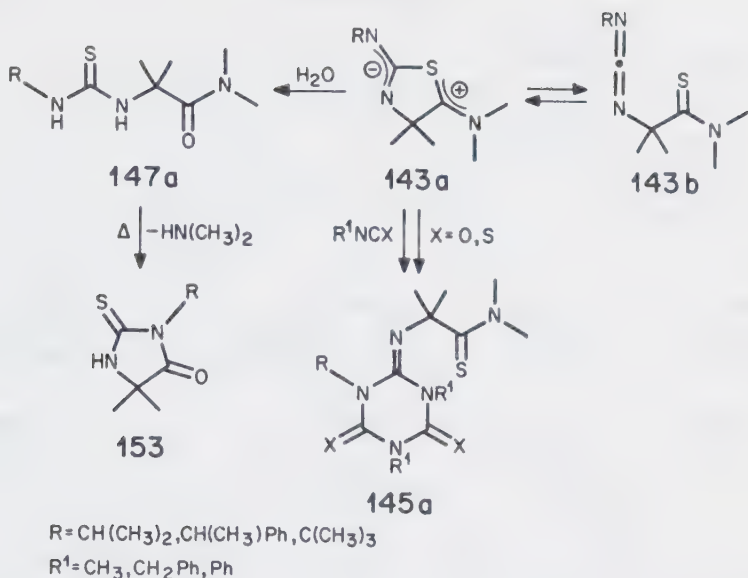
Schema 66



cyanaten und Isothiocyanaten zu Triazinderivaten vom Typ **145a** sind nur mit der Reaktion von **143a**, das sich im Gleichgewicht mit **143b** befindet, zu verstehen (Schema 67; vgl. später).

Die Umsetzung des Aminoazirins **1e** mit Methyl-, Aethyl- oder Benzylisothiocyanat bei Raumtemperatur führt unabhängig vom eingesetzten Molverhältnis zu einem (1:2)-Addukt [135]

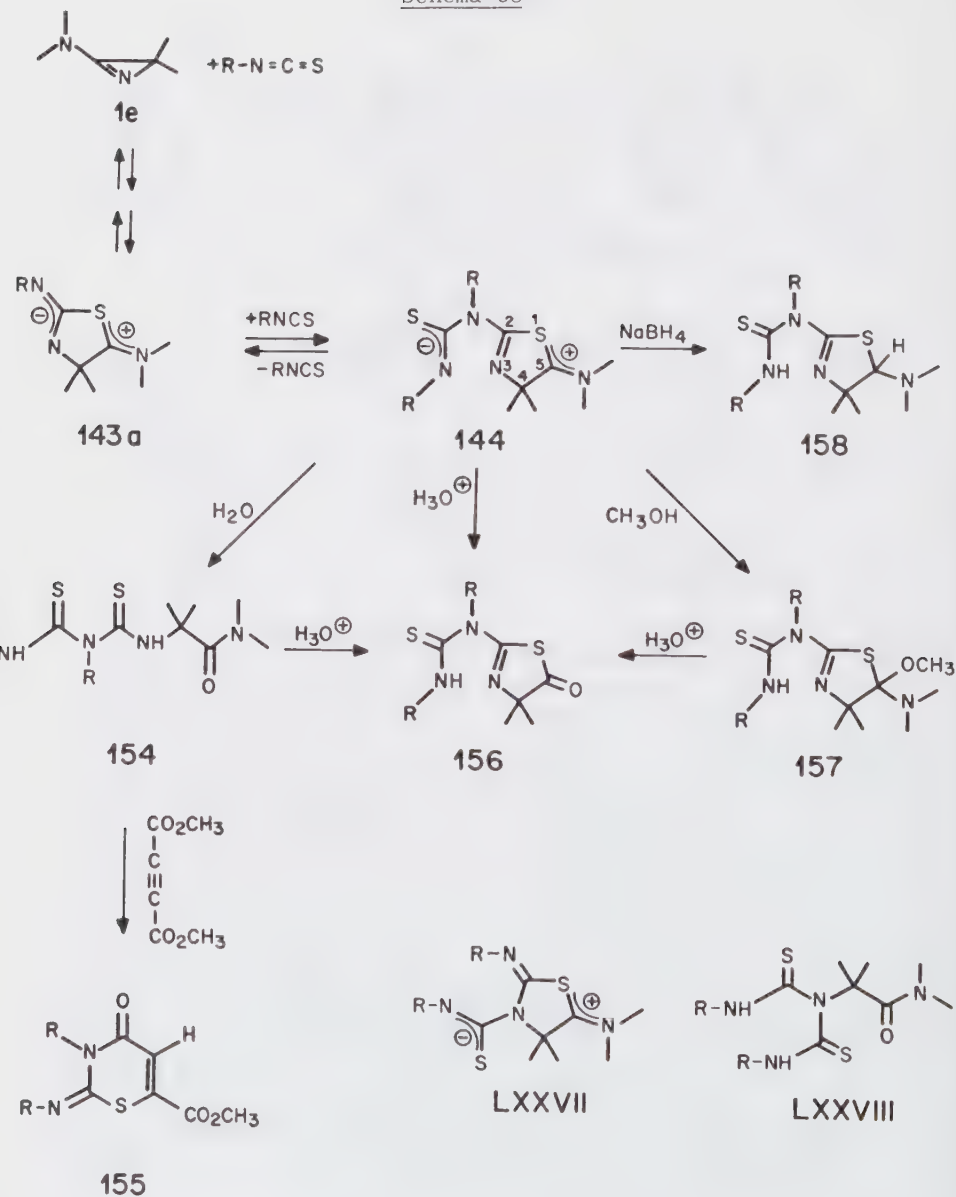
Schema 67



[136] ⁴³⁾. Aufgrund der spektralen Daten kommen für dieses Addukt die zwei alternativen Strukturen **144** (Schema 68) und **LXXVII** in Frage. Eine Entscheidung zwischen den beiden Strukturen ermöglicht das beim Stehenlassen des (1:2)-Adduktes in Acetonitril/Wasser erhaltene Wasseranlagerungsprodukt. Leitet es sich von **144** ab, so muss es die Formel **154** besitzen, stammt es von **LXXVII** ab, so wäre die Formel **LXXVIII** zutreffend, welche zwei äquivalente RNHCS -Reste besitzt. Eine Differenzierung ist deshalb aufgrund des ^1H -NMR.-Spektrums sehr leicht möglich: Man beobachtet im Falle von $\text{R} = \text{PhCH}_2$ für PhCH_2 zwei Singulette bei 5,69 und 4,76 ppm; Formel **LXXVIII** fällt somit ausser Betracht. Das Vorhandensein der Teilstruktur

43) Die bei der Bildung der (1:2)-Addukte als Zwischenprodukte zu formulierenden (1:1)-Addukte **143a** können nicht isoliert werden.

Schema 68



$\text{PhCH}_2\text{NH-CS-N}(\text{CH}_2\text{Ph})-$ in 154 folgt aus der Umsetzung mit Acetylendicarbonsäuredimethylester zum bekannten 3-Benzyl-2-benzylimino-6-methoxycarbonyl-4-oxo-2,3-dihydro-4H-1,3-thiazin (155) [137]. Dem (1:2)-Addukt aus 1e und Benzyl-isothiocyanat - und damit auch den Addukten mit Methyl- und Äthylisothiocyanat ($\text{R} = \text{CH}_3, \text{CH}_3\text{CH}_2$) - kommt somit die Struktur 144 zu. Für die Struktur 144 beweisend sind im übrigen auch die in Schema 68 skizzierte säurekatalysierte Hydrolyse zum 2-Thiazolin-5-on 156, die Methanoladdition zu 157 und die NaBH_4 -Reduktion zum 2-Thiazolin 158 [108] [136]. Zusätzlich sind von Schaumann et al. [135] das Perchlorat sowie das Methojodid von 144 zur Charakterisierung verwendet worden.

Beim längeren Erhitzen der zwitterionischen (1:2)-Addukte 144 mit einem Ueberschuss des entsprechenden Isothiocyanats werden in guten Ausbeuten Triazinderivate vom Typ 145 (Schema 65, 67) gebildet [135] [136]. Die gleichen Produkte werden auch bei der Umsetzung von 1e mit überschüssigem Alkylisothiocyanat bei erhöhter Temperatur erhalten. Auch beim Erhitzen des (1:2)-Adduktes 144 ($\text{R} = \text{PhCH}_2$) in Acetonitril bildet sich das entsprechende (1:3)-Addukt 145. Dieser Befund beweist die Reversibilität der Reaktion $\text{143a} + \text{Isothiocyanat} \rightleftharpoons \text{144}$.

Die Strukturzuordnung der (1:3)-Addukte 145 wurde aufgrund der in [136] diskutierten spektralen Daten getroffen. Den endgültigen Beweis lieferte wiederum die Röntgen-Kristallstrukturanalyse, die am (1:3)-Addukt 145 ($\text{R} = \text{CH}_3$) aus 1e und Methylisothiocyanat vorgenommen wurde (44) ⁴⁵⁾. Die Geometrie der Molekel ist aus der Stereoprojektion in Figur 8 ersichtlich.

44) Herrn Dr.W.E. Oberhänsli, F.Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel, sei für die Strukturbestimmung gedankt.

45) Fast gleichzeitig publizierten Schaumann et al. [138] die röntgenographisch ermittelte Molekelstruktur des Triazin-derivates 145a ($\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}^1 = \text{CH}_3$, $\text{X} = \text{S}$; Schema 67).

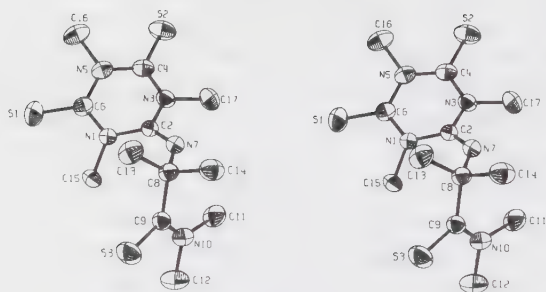


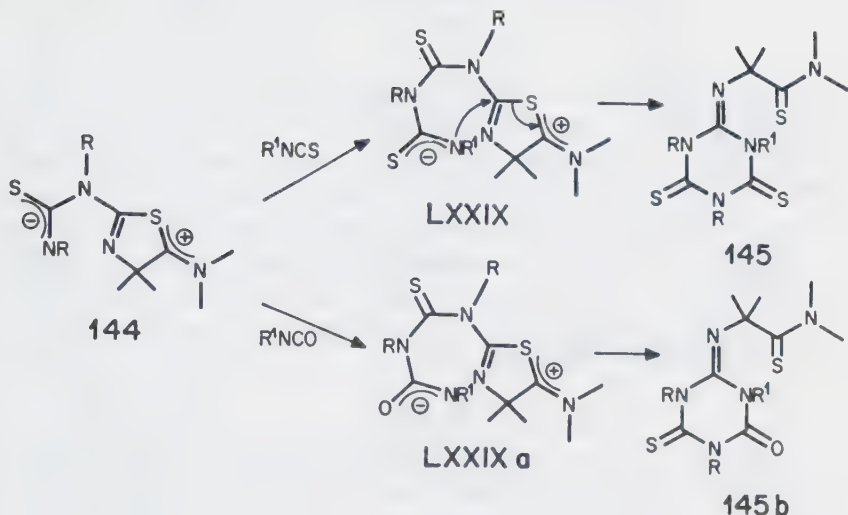
Fig. 8. Stereoprojektion von 2-(1-Dimethylthiocarbamoyl-1-methyl-äthylimino)-1,3,5-trimethyl-hexahydro-1,3,5-triazin-4,6-dithion (145, R = CH₃).

In Schema 69 ist der wahrscheinliche Bildungsweg für die Triazinderivate des Typs 145 angegeben ⁴⁶⁾. Durch N-Angriff des Zwitterions 144 am Isothiocyanat entsteht zunächst das Zwischenprodukt LXXIX. Angriff des endständigen N-Atoms auf das elektrophile C(2) in LXXIX führt schliesslich zu 145. Auf analogem Wege wird bei der Reaktion von 144 mit Phenylisocyanat ein Triazin vom Typ 145b (R¹ = Ph) gebildet.

Bemerkenswert ist das Hydrolyseverhalten der Triazine vom Typ 145. Das in wässrigem Acetonitril stabile Tribenzylderivat (R = PhCH₂) wird z.B. schon beim Stehen in 0,24 N Salzsäurelösung in wässrigem Dioxan bei Raumtemperatur in 52% Ausbeute zu einem dimethylaminogruppenfreien Produkt der Summenformel C₂₈H₂₈N₄OS₃ vom Smp. 142,5-143⁰ hydrolysiert. Als zweites Produkt entsteht eine Verbindung der Summenformel C₂₄H₂₁N₃S₃ vom Smp. 143-144⁰ (15%), bei dem es sich um 1,3,5-Tribenzyl-

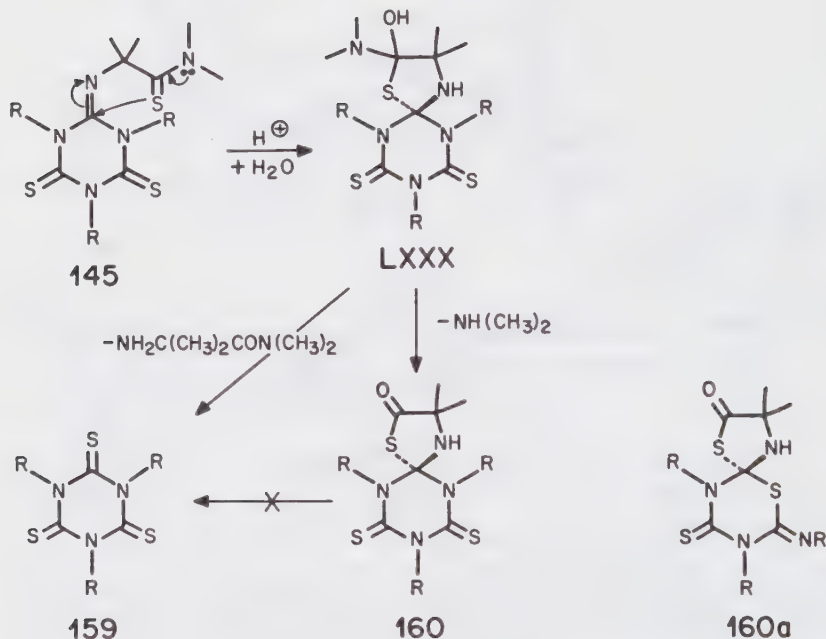
46) Formal könnte 145 auch durch eine [2+2+2]-Cycloaddition von 2 mol Benzylisothiocyanat und der zu 143a valenzpolarer Carodiimid-Form 143b entstehen (vgl. [139]). In der Regel gehen jedoch Carodiimide mit Isothiocyanaten keine Cycloadditionen ein (vgl. [135]).

Schema 69



hexahydro-1,3,5-triazin-2,4,6-trithion (159, $R = PhCH_2$, Schema 70) handelt, das Trimerisierungsprodukt von Benzyliothiocyanat. Für das erste Hydrolyseprodukt kommen die Formeln 160 und 160a in Frage (Schema 70). Im IR.-Spektrum (KBr) wird $\nu(C=O)$ der Thiolactongruppe bei 1715 cm^{-1} beobachtet (vgl. IR.-Spektrum von 156); die Banden bei 1200 und 1183 cm^{-1} könnten von $\nu(C=S)$ herrühren, eine $\nu(C=N)$ -Absorption scheint nicht vorhanden zu sein. Das 1H -NMR.-Spektrum hingegen steht nur mit der Formel 160 in Einklang: Charakteristische Signale sind das Singulett für $PhCH_2N(5)$ bei $6,41\text{ ppm}$ und das AB-System mit Zentrum bei $5,49\text{ ppm}$ für die restlichen, diastereotopen Methylenprotonen; NH absorbiert als Singulett bei $2,32\text{ ppm}$. Bei einer Verbindung der Struktur 160a würde man drei Sorten von Methylenprotonen erwarten. Auch das ^{13}C -NMR.-Spektrum ist nur mit einer symmetrischen Struktur, d.h. mit der Spiroverbindung 160 vereinbar: Die beiden Gruppierungen $(N)_2C=S$ absorbieren im "off-resonance"-Spektrum als ein Singulett bei

Schema 70



178,3 ppm und für die drei Benzylgruppen erscheinen ein Triplet bei 57,1 ppm ($PhCH_2N(5)$) und ein Dublett x Dublett (Aufspaltung durch die beiden diastereotopen Protonen) bei 53,3 ppm ($PhCH_2N(1)$ und $PhCH_2N(3)$)⁴⁷⁾. Auch die beiden geminalen Methylgruppen sind äquivalent (Quartett bei 27,8 ppm). Das Thiolacton-C(5') absorbiert bei 201,2, das Spiro-C-Atom bei 100,0 und C(4') bei 69,6 ppm.

Die Spiroverbindung 160 kann sich aus 145 durch direkten, säurekatalysierten Ringschluss $S \rightarrow C(2)$, gefolgt von Wasseranlagerung zu LXXX und Abspaltung von Dimethylamin, bilden (Schema 70). Denkbar wäre aber auch ein Weg via LXXIX (Schema 69)

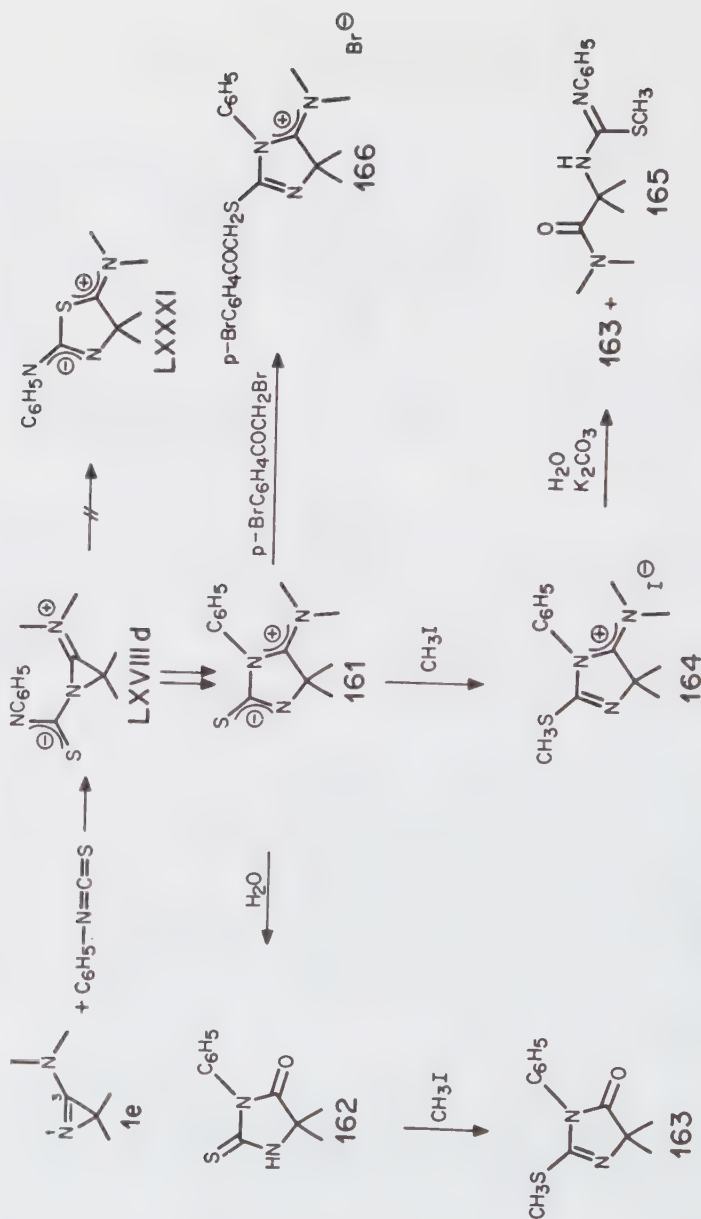
47) Im Trimethylderivat 145 ($R = CH_3$) erscheinen die N-Methylgruppen bei 44,4 ($CH_3N(5)$) und 37,5 ppm ($CH_3N(1)$ und $CH_3N(3)$).

zu einem mit 156 (Schema 68) verwandten Zwischenprodukt, welches durch Angriff des endständigen N-Atoms an C(2) des Thiazolins in 160 übergehen könnte.

Einen Sonderfall stellt die Reaktion des Aminoazirins 1e mit Phenylisothiocyanat dar [107]. In Acetonitril bei Raumtemperatur entsteht zwar wiederum ein (1:1)-Addukt, dem aber nicht die dipolare Thiazolinstruktur LXXXI zukommt, sondern diejenige des dipolaren Imidazolins 161 (Schema 71). Die Bildung von 161 kann aus dem Primärdipol LXVIIId via Ringschluss über das N-Atom - im Gegensatz zum bisher mit Isothiocyanaten beobachteten S-Ringschluss - erklärt werden. Die Struktur 161 wurde mit Hilfe der spektroskopischen Eigenschaften hergeleitet.

Beweisend für die Struktur 161 des (1:1)-Adduktes sind die nachstehend beschriebenen chemischen Umwandlungen. Hydrolyse in wässrigem Acetonitril bei Raumtemperatur führt in 86% Ausbeute zu 5,5-Dimethyl-3-phenyl-2-thiohydantoin 162 (Schema 71), das auf unabhängigem Wege aus 2-Amino-2-methylpropionsäure und Phenylisothiocyanat synthetisiert wurde [140]. IR.-, ^1H -NMR.- und Massenspektren der beiden Proben sind identisch. Zur weiteren Sicherung der Struktur wurde 162 mit Methyljodid in Aceton und in Gegenwart von Kaliumcarbonat methyliert und unter Hydrolysebedingungen aufgearbeitet. Dabei wird 5,5-Dimethyl-2-methylthio-3-phenyl-1-imidazolin-4-on (163, Schema 71) in 65% Ausbeute erhalten. Dass es sich bei 163 um das S-Methylderivat handelt, folgt aus dem ^{13}C -NMR.-Spektrum, das eine für CH_3S -Gruppen typische Absorption bei 12,8 ppm (vgl. dazu CH_3S in 4,4-Dimethyl-2-methylthio-2-thiazolin-5-dimethyliminium-jodid (119, Schema 57): 15,6 ppm) aufweist.

Methylierung von 161 mit Methyljodid in Acetonitril bei 0° ergibt nahezu quantitativ 5,5-Dimethyl-2-methylthio-3-phenyl-1-imidazolin-4-dimethyliminiumjodid (164). Dieses zeigt im IR.-Spektrum die $(>\text{C}=\text{N}^+<)$ -Bande bei 1670 cm^{-1} (vgl. hierzu die δ^+



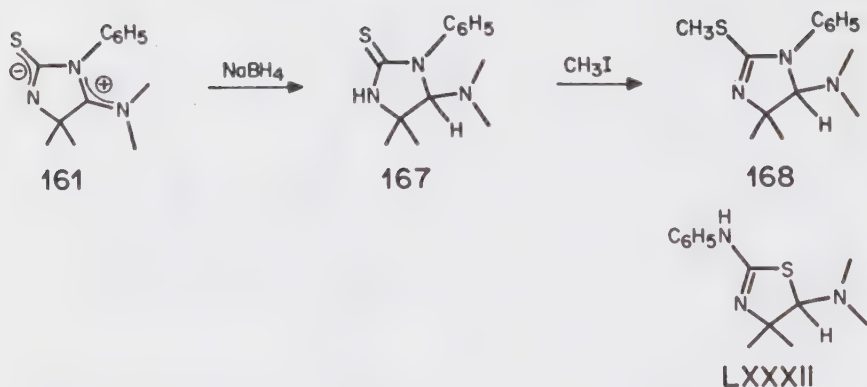
Bande bei 1647 cm^{-1} für 119, Schema 57 [109]) und die (C=N)-Bande bei 1623 cm^{-1} (vgl. [141]). Im $^1\text{H-NMR}$.-Spektrum absorbieren die zwei Methylgruppen am Stickstoffatom bei 3,77 und 3,02, die S-Methylgruppe bei 2,43 ppm. Diese Werte stehen ebenfalls in guter Uebereinstimmung mit den für 119 gefundenen: $(\text{CH}_3)_2\text{N-}$ bei 4,00 und 3,84 und $\text{CH}_3\text{S-}$ bei 2,63 ppm. Basenkatalysierte Hydrolyse von 164 liefert in 22% Ausbeute das bereits aus der Methylierung von 162 bekannte Imidazolinon 163 und in 48% Ausbeute ein neues Produkt, den 1-(1'-Dimethylcarbamoyl-1'-methyl-äthyl)-2-methyl-3-phenylisothioharnstoff (165, Schema 71), der durch Oeffnung der Bindung zwischen N(3) und C(4) aus dem Imidazolin 164 entstanden sein muss.

Bei der Einwirkung von äquimolaren Mengen 4-Bromphenacylbromid auf 161 in Acetonitril entsteht 5,5-Dimethyl-2-(4'-bromphenacylthio)-3-phenyl-1-imidazolin-4-dimethyliminium-bromid (166, Schema 71) in 57% Ausbeute.

Reduktion von 161 mit Natriumborhydrid in Acetonitril/Methylenchlorid liefert 4-Dimethylamino-5,5-dimethyl-3-phenylimidazolidin-2-thion (167, Schema 72, 64%). Anhand der spektralen Daten konnte die Struktur LXXXII für das Reduktionsprodukt nicht ausgeschlossen werden. Den Beweis dafür, dass die Struktur 167 und nicht LXXXII richtig ist, liefert die Alkylierung mit Methyljodid, die in 92% Ausbeute zu 4-Dimethylamino-5,5-dimethyl-2-methylthio-3-phenyl-1-imidazolin (168, Schema 72) führt. Im $^{13}\text{C-NMR}$.-Spektrum von 168 erscheint das Quartett für die S-Methylgruppe bei 14,3 ppm. Aus der zu 167 isomeren Verbindung LXXXII müsste bei der Umsetzung mit Methyljodid eine N-Methylverbindung resultieren. Das C-Atom einer N-Methylgruppe absorbiert im $^{13}\text{C-NMR}$.-Spektrum aber bei signifikant tieferem Feld als das einer S-Methylgruppe (vgl. z.B. das $^{13}\text{C-NMR}$.-Spektrum von 145, $\text{R} = \text{CH}_3$). Alle weiteren spektralen Daten des Methylierungsproduktes von 167 stimmen mit der vorgeschlagenen Struktur 168 überein.

Vor kurzen wurden von Schaumann & Grabley [142] Reaktionen von

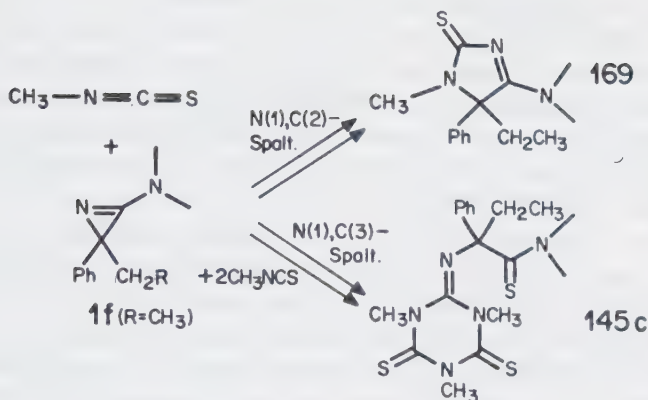
Schema 72



2-Phenyl-substituierten Aminoazirinen mit Isothiocyanaten beschrieben. Dabei tritt z.B. bei der Umsetzung von 2-Aethyl-3-dimethylamino-2-phenyl-2H-azirin (1f, $\text{R} = \text{CH}_3$) mit Methylisothiocyanat bei Raumtemperatur als Hauptprodukt das 3-Imidazolin-2-thion 169 neben dem Triazinderivat 145c auf (Schema 73). Die Bildung von 169 ist in Analogie zur Reaktion von 1f ($\text{R} = \text{CH}_3$) mit Schwefelkohlenstoff (Schema 64) via Spaltung der $\text{N}(1), \text{C}(2)$ -Bindung des Azirins zu erklären. Mit allen übrigen untersuchten Isothiocyanaten (z.B. Isopropyl, Phenyl, Benzoyl und Tosyl) reagiert 1f ($\text{R} = \text{CH}_3$) ausschliesslich unter Spaltung der C, N -Doppelbindung [142], d.h. diese Reaktionen verlaufen analog zu den mit 1e beschriebenen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass 3-Amino-2H-azirine mit Isothiocyanaten zu einer Reihe interessanter Heterocyclen führen. Dabei treten mit 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) unabhängig vom eingesetzten Isothiocyanat immer Produkte auf, die aus einer Spaltung der $\text{N}(1), \text{C}(3)$ -Bindung des Aminoazirins hervorgehen. Die über die dipolaren Zwischenprodukte LXVIIIc (Schema 65) gebildeten (1:1)-Addukte vom Typ 143a können als stabile Verbindungen isoliert werden, wenn es sich

Schema 73



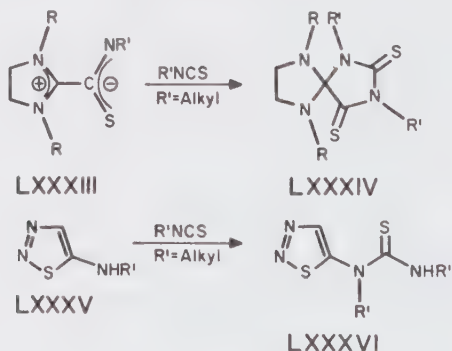
beim Rest R um einen Elektronenakzeptor ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) handelt. Im Falle von sterisch anspruchsvollen Resten ($\text{R} = (\text{CH}_3)_2\text{CH}$, $\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_3)\text{CH}$) liegen die gebildeten (1:1)-Addukte nicht in der dipolaren Form 143a, sondern als valenzpolaromere Carbodiimide 143b vor (Schema 67). Auch bei den nur in Form ihrer Hydrolyseprodukte erhaltenen (1:1)-Addukten mit $\text{R} = t\text{-Butyl}$ oder Adamantyl wird offensichtlich zuerst das Valenzpolaromerenpaar vom Typ 143a $\rightleftharpoons$ 143b gebildet. Andererseits führen die Reaktionen von 1e mit Methyl-, Aethyl- und Benzylisothiocyanat je nach Reaktionsbedingungen zu den (1:2)- bzw. (1:3)-Addukten des Typs 144 bzw. 145 (Schema 65). In diesen Fällen reagiert somit das primär gebildete (1:1)-Addukt vom Typ 143a mit einer bzw. zwei weiteren Molekeln Isothiocyanat, was - verglichen mit den Derivaten 143a ($\text{R} = \text{C}_6\text{H}_5\text{CO}$, $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$) - auf die grössere Nucleophilie des exocyclischen N-Atoms zurückzuführen ist ⁴⁸⁾. Bei den Derivaten des Typs 143a

48) Analoge Ergebnisse sind bei den Umsetzungen von Tetraaminoäthen Derivaten [143] und Diazomethan [144] mit Isothiocyanaten erhalten worden. In beiden Fällen werden mit Aryl-isothiocyanaten (1:1)-Addukte (LXXXIII bzw. LXXXV) mit Alkylisothiocyanaten dagegen über das N-Atom verknüpfte (1:2)-

mit grossen Resten wird die Bildung der (1:2)-Addukte offenbar durch sterische Wechselwirkungen verhindert.

Phenylisothiocyanat führt als einziger Vertreter der Isothiocyanate nicht zu einem Thiazolin-Derivat, sondern zum Imidazolin-Derivat 161 (Schema 71). Die Entstehung von 161 kann aus dem Zwischenprodukt LXVIIIId durch einen nucleophilen Angriff des N-Atoms an der Amidengruppe erklärt werden. Eine befriedigende Erklärung für dieses unterschiedliche Verhalten von Phenylisothiocyanat und den anderen untersuchten Isothiocyanaten steht z.Zt. noch aus. Der bevorzugte Ringschluss über das S-Atom im Falle der mit Elektronenakzeptoren substituierten Isothiocyanate ($R = C_6H_5CO, CH_3C_6H_4SO_2$) ist dagegen leicht verständlich ⁴⁹⁾: Einerseits ist die Nucleophilie des N-Atoms,

Addukte (LXXXIV bzw. LXXXVI) gebildet (vgl. auch [145] [146]).

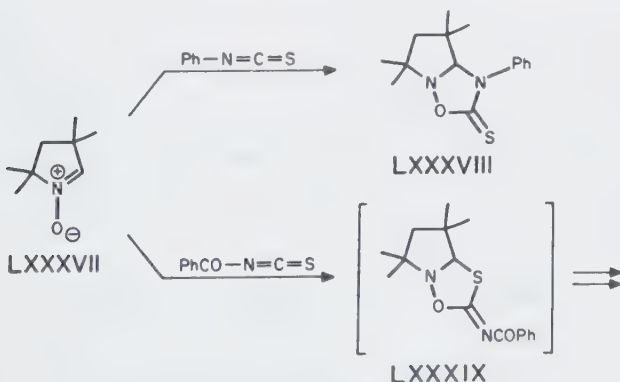


- 49) Ähnliche Effekte wurden z.B. bei den Reaktionen von Phenyl- und Benzoylisocyanat mit t-Butyl-methylcarbodiimid beobachtet [147]: Während im ersten Fall der Ringschluss zum (2+2)-Addukt über das phenylsubstituierte Stickstoffatom unter Ausbildung eines 4-Imino-1,3-diazetidin-2-ons erfolgt, bildet sich im Falle des Benzoylisocyanats durch einen Ringschluss über das O-Atom das entsprechende 2,4-Diimino-oxazetidin-Derivat. Auch die 1,3-dipolare Cycloaddition des Nitrons LXXXVII an Phenylisothio-

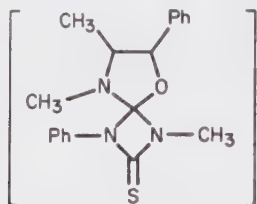
welches die elektronenziehende Gruppe trägt, stark erniedrigt, andererseits wird die negative Ladung im Produkt vom Typ 143a durch elektronenziehende Substituenten R stabilisiert. Bei sperrigen Substituenten R ist die Begünstigung des S-Angriffes im Zwischenprodukt LXVIIIc (Schema 65) mit der erhöhten sterischen Wechselwirkung beim alternativen Ringschluss über das N-Atom erklärbar.

Wie schon erwähnt, sind sowohl bei Reaktionen von Isothiocyanaten mit C,N-Doppelbindungen als auch mit 1,3-Dipolen Additionen an die (C=S)- und an die (C=N)-Bindung bekannt (vgl. [106] [148]). So wird z.B. die Bildung von 3,4-Dimethyl-5-phenyl-2-phenylimino-oxazolidin und Methylisothiocyanat aus dem entsprechenden 2-Methylimino-oxazolidin und Phenylisothiocyanat über

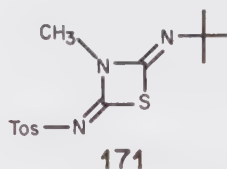
cyanat führt ausschliesslich zum "C=N-Addukt" LXXXVIII, während mit Benzoylisothiocyanat nur Folgeprodukte des "C=S-Adduktes" LXXXIX isoliert werden konnten [148]. In Uebereinstimmung damit steht der Befund, wonach bei der 1,3-dipolaren Cycloaddition von 1,3-Diphenylnitrilimin an Arylisocyanate das Verhältnis von "C=O-" zu C=N-Addukt" mit steigender Elektrophilie des Arylrestes anwächst [149].



das (2+2)-Addukt 170 formuliert [150], während das stabile (2+2)-Addukt aus t-Butyl-methyl-carbodiimid und Toluolsulfonyl-isothiocyanat die 1,3-Thiazetidinstruktur 171 aufweist [147].



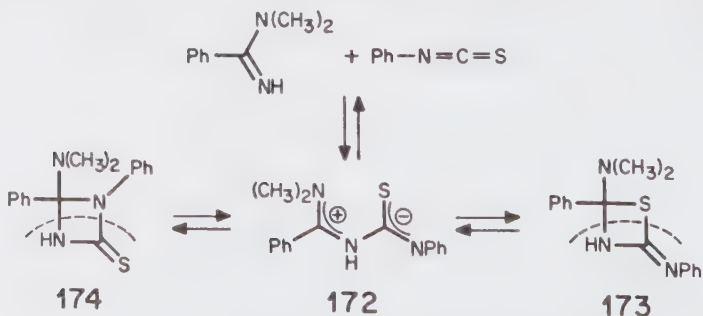
170



171

Nach Schwenker & Kolb [151] bildet N^1, N^1 -Dimethyl-benzamidin mit Phenylisothiocyanat unter kinetischer Kontrolle N^1, N^1 -Dimethyl- N^2 -phenyl-benzamidin und unter thermodynamischer Kontrolle N,N-Dimethyl-thiobenzamid. Als Zwischenprodukte treten bei dieser Reaktion offenbar die (2+2)-Addukte 173 und 174 auf, die sich über das offenkettige Zwitterion 172 ineinander umlagern (Schema 74).

Schema 74



174

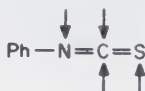
172

173

Für einige Beispiele von 1,3-dipolaren Cycloadditionen mit Phenylisothiocyanat ist nachstehend die Ortsselektivität (site selectivity [152]) der Addition angegeben (vgl. [148] [153]). Nicht spezifisch verläuft die Addition von Diphenylnitrilimin, bei welcher "(C=S)- und (C=N)-Addukt" im Verhält-

nis von 2:1 entstehen [159]. Von besonderem Interesse sind die Ergebnisse von Black & Watson [148]. Während sich 3,3,5,5-Tetramethyl-1-pyrrolin-1-oxid ausschliesslich an die (C=N)-Bindung von Phenylisothiocyanat addiert, erfolgt die Addition an Benzoyl-, Methyl- und substituierte Phenylisothiocyanate überwiegend an die (C=S)-Bindung, und zwar gleichgültig, ob es sich bei den Substituenten um Elektronenakzeptoren oder -donatoren handelt. Wie bei den Reaktionen von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) mit Isothiocyanaten stellt somit auch hier Phenylisothiocyanat die Ausnahme dar.

Azomethinimine [154]
N-Oxide, Nitrone [155]

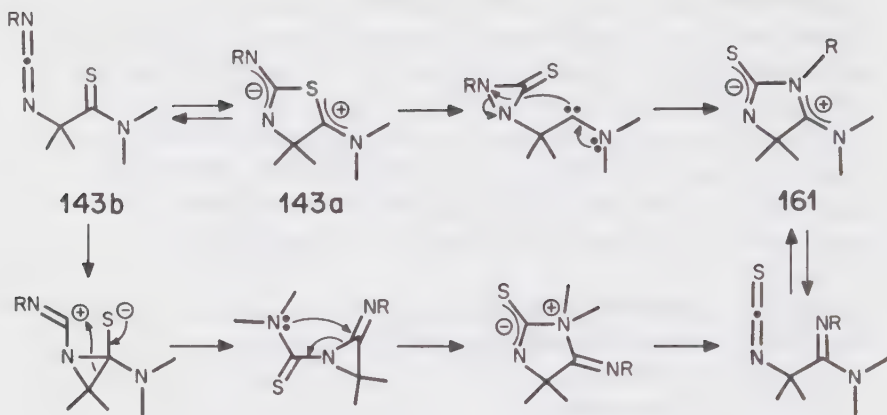


Azomethynylide [156]
Diazoalkane [144]
Nitrilylide [157]
Stickstoffwasserstoffsäure [158]
Thiaziridinimine [20b]

Zum Schluss sei noch ein anderer Erklärungsversuch für die aussergewöhnliche Bildung des zwitterionischen Imidazolins 161 angeführt. Dabei würde sich auch aus 1e und Phenylisothiocyanat kinetisch kontrolliert das "C=S"-Addukt vom Typ 143a bilden. Dieses könnte sich dann z.B. in einer der in Schema 75 angegebenen Sequenzen oder via den Primärdipol LXVIIc in 161 umlagern. Eine Umlagerung vom Typ 143a $\rightarrow$ 161 ist vor kurzem von Schaumann et al. [160] ⁵⁰⁾ nachgewiesen worden; im Falle von $\text{R} = \text{CH}(\text{CH}_3)_2$ verläuft sie schon bei Raumtemperatur. Als Reaktionsweg wurde in [160] ein Mechanismus via 143b (vgl. Schema 75) vorgeschlagen.

50) Herrn Prof. Dr.E. Schaumann sei für die Uebersendung eines Preprints bestens gedankt.

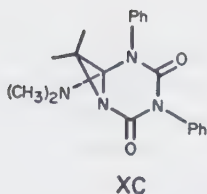
Schema 75



5.1.3. Mit Isocyanaten

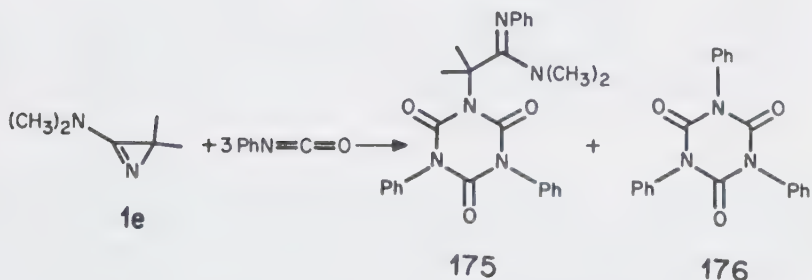
Während die Reaktionen von Aminoazirinen 1 mit Isothiocyanaten gut untersucht sind (s. Kapitel 5.1.2), ist über entsprechende Umsetzungen mit Isocyanaten nur sehr wenig bekannt. Der Grund dafür liegt in dem im Vergleich mit den Isothiocyanaten unbefriedigenden Reaktionsverlauf. So wirkt das Aminoazirin 1e bei der Umsetzung mit Isocyanaten als Katalysator für deren Trimerisierung zu Hexahydro-1,3,5-triazin-2,4,6-trionen (Iso-cyanursäureester). Stabile Addukte mit 1e konnten nur im Falle von Phenylisocyanat und p-Toluolsulfonyl-isocyanat isoliert werden, wobei dem Produkt mit Phenylisocyanat die Struktur des 6-Dimethylamino-7,7-dimethyl-3,5-diphenyl-1,3,5-triaza-bicyclo[4.1.0]heptan-2,4-dions (XC) zugeschrieben wurde [119].

Bei der Umsetzung von 1e mit Phenylisocyanat in Hexanlösung bei Raumtemperatur bildet sich unabhängig vom eingesetzten Molverhältnis immer dasselbe Produkt 175 (Schema 76) [161].



Die besten Ausbeuten werden erreicht, wenn 1e und Phenylisocyanat im Molverhältnis 1:3 eingesetzt werden. Durch fraktionierte Kristallisation lässt sich aus dem Produktgemisch das als Nebenprodukt gebildete, schwerer lösliche 1,3,5-Triphenylhexahydro-1,3,5-triazin-2,4,6-trion (176) [162] abtrennen.

Schema 76



Das Addukt 175, das in 36% Ausbeute anfällt, weist einen Zersetzungssmp. von 122-128° auf und besitzt die Summenformel C₂₇H₂₇N₅O₃⁵¹⁾. Im IR.-Spektrum (KBr) weist 175 eine breite, intensive Bande bei 1710 cm⁻¹ und eine weitere bei 1620 cm⁻¹

51) Vermutlich handelt es sich dabei um diejenige Verbindung, der in [119] die Struktur XC eines (1:2)-Adduktes zugeschrieben wurde.

auf ⁵²⁾. Das ¹H-NMR.-Spektrum zeigt zwei Singulette bei 2,55 und 2,00 ppm, die der (CH₃)₂N- bzw. der (CH₃)₂C-Gruppe zugeordnet werden müssen. Im ¹³C-NMR.-Spektrum erscheinen bei tiefem Feld drei Signale, nämlich bei 166,3, 150,4 und 149,0 ppm. Diese chemischen Verschiebungen stimmen gut mit denjenigen für Amidine (vgl. z.B. [47] [163]) bzw. Harnstoff-Carbonylgruppen überein ⁵³⁾. Die beiden C-Methylgruppen erscheinen bei 28,5 ppm. Aufgrund der spektralen Daten sowie der noch zu beschreibenden Hydrolyseversuche kommt dem (1:3)-Addukt die Struktur 175 zu, sie sind dagegen mit der Formel XC eines (1:2)-Adduktes nicht in Einklang zu bringen.

Chromatographie von 175 an Kieselgel mit Essigester/Petroläther liefert das 1-(N,N'-Diphenylallophanoyl)hydantoin 177; in wässrigem Acetonitril entsteht ein Gemisch von Hydrolyseprodukten. Nach chromatographischer Aufarbeitung werden die Hydantoine 178 und 179 sowie die Harnstoffe 180 und 181 erhalten (Schema 77). Die Hydrolyseprodukte 178 und 180 bilden sich auch bei der Umkristallisation von 175 aus nicht speziell getrocknetem Acetonitril sowie bei der Chromatographie an Aluminiumoxid mit Pentan/Aceton als Laufmittel.

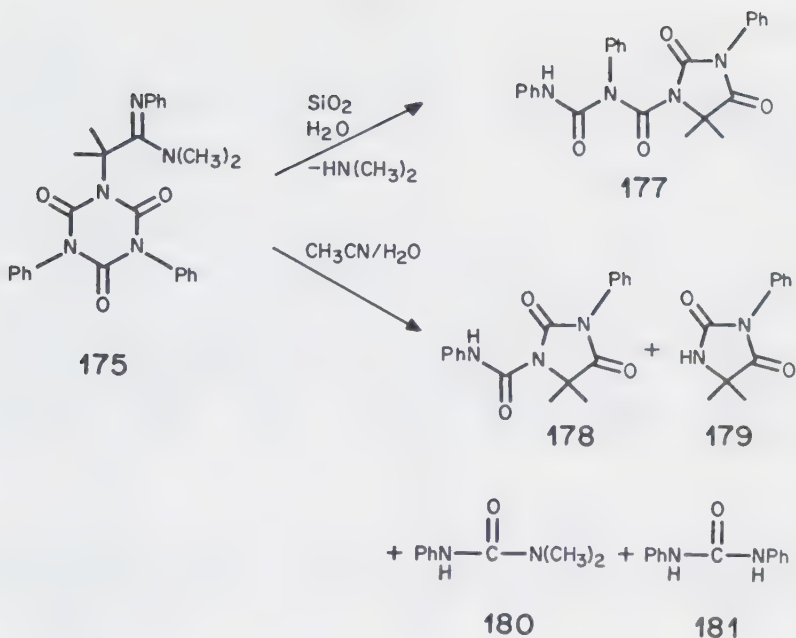
Die Bildung des (1:3)-Adduktes 175 sowie die Hydrolyseergebnisse können wie in Schema 78 erklärt werden. In Analogie zur Reaktion von 1e mit Phenylisothiocyanat (Schema 71) wird über ein formales (2+2)-Cycloaddukt ⁵⁴⁾ das Zwitterion XCI

52) Im Hexahydro-triazintrionderivat 176 erscheint die Bande der (N)₂C=O-Gruppe bei 1710 cm⁻¹ (vgl. [162a]).

53) In 176 absorbiert (N)₂C=O bei 148,4 ppm.

54) Bei der Umsetzung elektronenreicher Arylidenaniline mit Arylisocyanaten können die (2+2)-Cycloaddukte an die C=N-Bindung der Isocyanate, nämlich 1,3-Diazetidione, isoliert werden [164] (vgl. auch [165]). Die isomeren 1,3-Oxazetidine, also (2+2)-Addukte an die C=O-Bindung der Isocyanate, werden nicht gebildet. Mit Diarylmethyliden-

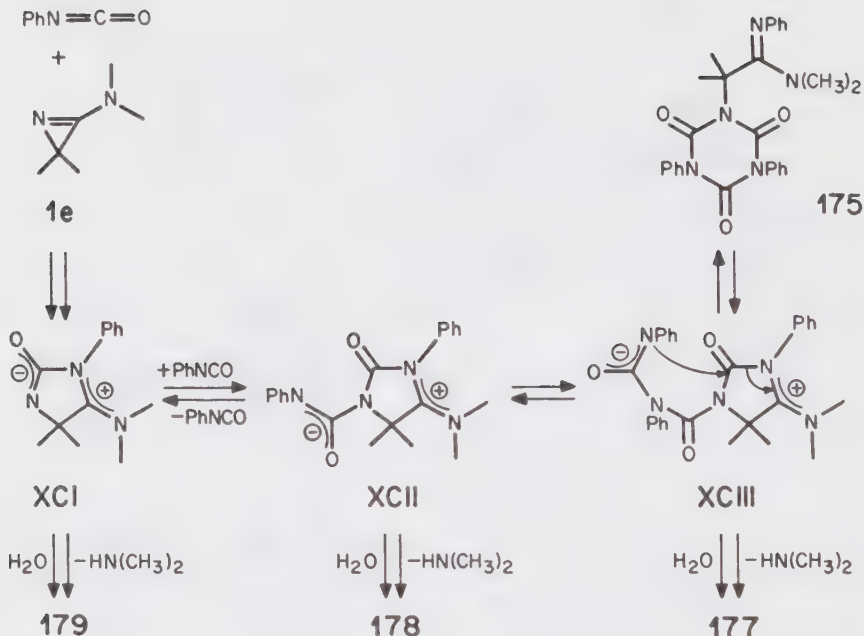
Schema 77



gebildet (vgl. dazu 5.1.2). Einen Hinweis für das Auftreten der postulierten (2+2)-Addukte liefert die Umsetzung von 1e mit Toluolsulfonylisocyanat, bei welcher das Isocyanat 182, ein sogenanntes "Austauschprodukt", erhalten wird [119]

anilinen reagieren Arylisocyanate zu (1:2)-Addukten, nämlich zu Hexahydro-1,3,5-triazin-2,4-dionen [164]. Analoge (1:2)-Addukte wurden z.B. auch von Richter [166] bei der Umsetzung von N-substituierten Amidinen mit Arylisocyanaten erhalten (vgl. die in [106] [161] zitierte Literatur). Im Falle der Umsetzung von Guanidinen mit Isocyanaten werden die (2+2)-Addukte isoliert [167], während mit Isothioharnstoffen die Reaktion auf der Stufe der Primärdipole stehen bleibt [115] [117].

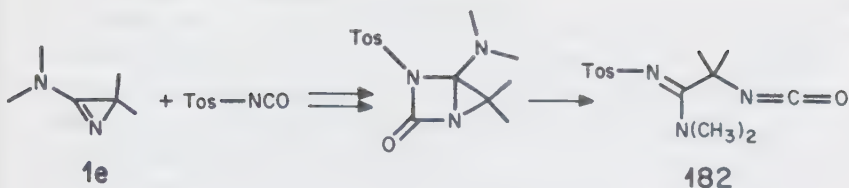
Schema 78



[168]⁵⁰⁾ (Schema 79). Im Gegensatz zum isolierbaren (1:1)-Addukt 161 aus 1e und Phenylisothiocyanat reagiert das Zwitterion XCI mit zwei weiteren Molekeln Phenylisocyanat via XCII zum dipolaren XCIII, welches sich unter Ladungsausgleich in das Triazinderivat 175 umlagert. Die Umlagerung XCIII $\rightarrow$ 175 ist vergleichbar mit derjenigen der (1:3)-Addukte aus 1e und Alkylisothiocyanaten (Schema 69).

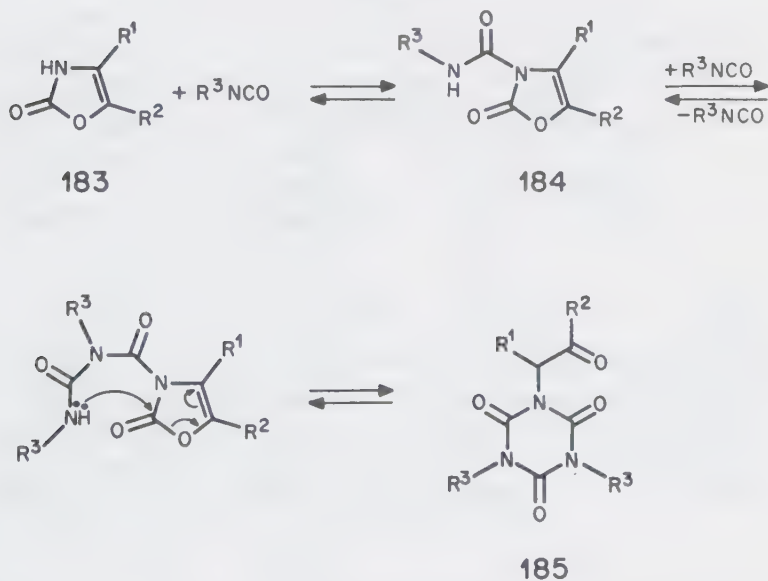
Das Auftreten der Hydantoine 177-179 bei der Hydrolyse von 175 zeigt eindeutig, dass es sich bei den Schritten XCI $\rightleftharpoons$ XCII $\rightleftharpoons$ XCIII $\rightleftharpoons$ 175 um reversible Reaktionen handelt. Für die reversible Umlagerung XCIII $\rightleftharpoons$ 175 sind Parallelen bekannt. So werden z.B. bei der Umsetzung von 4-Oxazolin-2-onen (183) mit Phenylisocyanat in Gegenwart katalytischer Mengen Kalium-

Schema 79



cyanat in Dimethylformamid bei 80° Hexahydro-1,3,5-triazin-2,4,6-trione vom Typ 185 gebildet [169] (Schema 80). Als Zwischenprodukte können Oxazolinone vom Typ 184 isoliert werden. Im Temperaturbereich von 200-230° tritt Rückspaltung in 183 und 2 Mole Isocyanat ein ⁵⁵⁾.

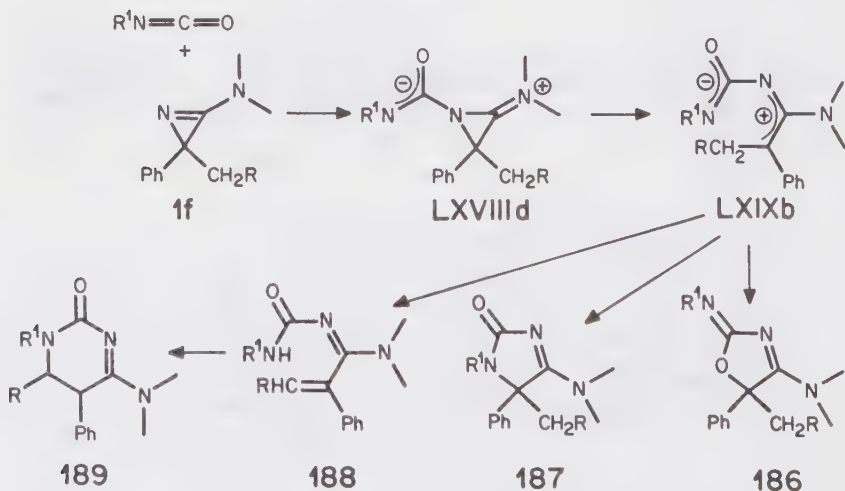
Schema 80



55) Zur Umlagerung von 1,3,5-Tris(2'-hydroxyalkyl)-hexahydro-1,3,5-triazin-2,4,6-trionen in Oxazolidin-2-one vgl.[170].

Vor kurzem wurde auch von anderer Seite über erfolgreiche Umsetzungen von 2-Alkyl-3-dimethylamino-2-phenyl-2H-azirinen (1f) mit Isocyanaten berichtet [142]. Die in Schema 81 zusammengestellten Produkte dieser Umsetzungen zeigen, dass im Gegensatz zur Reaktion von 1e mit Phenylisocyanat und denjenigen von 3-Amino-2H-azirinen mit Isothiocyanaten praktisch ausschliesslich die N(1),C(2)-Einfachbindung gespalten wird, wobei das 1-Azaallylkation LXIXb als Zwischenprodukt anzunehmen ist. Beim Uebergang von 2,2-Dialkyl- zu 2-Alkyl-2-phenyl-aminoazirinen wird somit bei der Umsetzung mit Isocyanaten - analog wie bei derjenigen mit Schwefelkohlenstoff (vgl. Kapitel 5.1.1) - die N(1),C(2)-Ringöffnung gegenüber der N(1),C(3)-Spaltung bevorzugt.

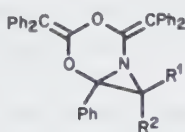
Schema 81



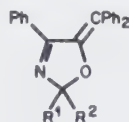
5.1.4. Mit Ketenen

Reaktionen von Aminoazirinen 1 mit Ketenen sind erst spärlich untersucht worden ⁵⁶⁾. Ein aufgrund seiner Stabilität geeignetes Keten ist das Diphenylderivat, das aus Diphenylelessigsäurechlorid durch basenkatalysierte HCl-Abspaltung oder durch Stickstoffelimination aus Azibenzil leicht zugänglich ist. Umsetzung des Aminoazirins 1e mit Diphenylketen bei -70° oder bei Raumtemperatur liefert als Hauptprodukt ein (1:1)-Addukt [161]⁵⁷⁾. Von den in Schema 82 zusammengestellten (1:1)-Addukten, die sich alle aus dem Primärdipol LXVIIIe ableiten lassen, scheiden die dipolaren Strukturen XCVI und XCVII (via N(1),C(3)-Spaltung) aufgrund des chemischen Verhaltens des Adduktes aus. Die Struktur XCVIII, die via Spaltung der N(1),C(2)-Azirin-Bindung entstehen könnte, ist unwahrscheinlich, da im IR.-Spektrum im Be-

- 56) Die Umsetzung von Diphenylketen mit 3-Phenyl-2H-azirinen bei 25° führt zu (2:1)-Addukten des Typs XCIV [171], während photochemisch 3-Oxazoline des Typs XCX entstehen [172].

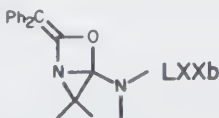


XCIV

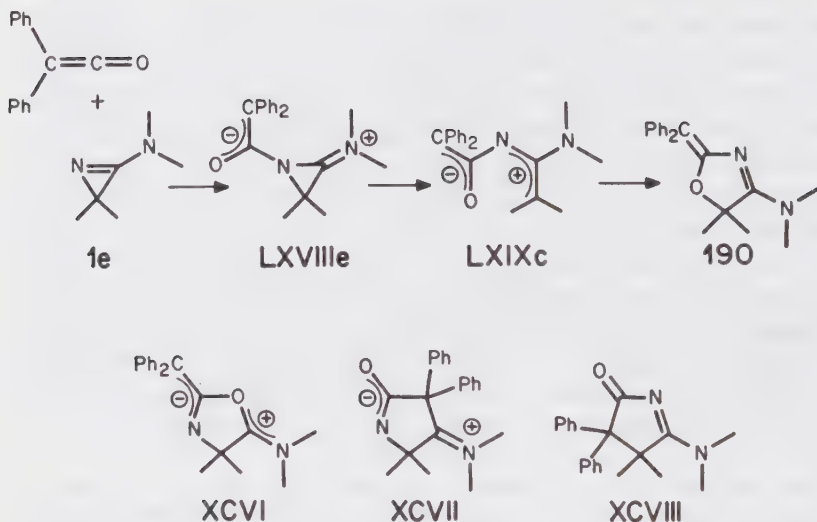


XCX

- 57) Schaumann et al. [119] erwähnen das Auftreten eines weiteren (1:1)-Adduktes, dem sie die Struktur LXXb zuschreiben. Dieser Befund konnte jedoch nicht reproduziert werden. Die Verbindung 190 ist schon früher von Rens [173] als Hauptprodukt der Reaktion beschrieben worden.



Schema 82

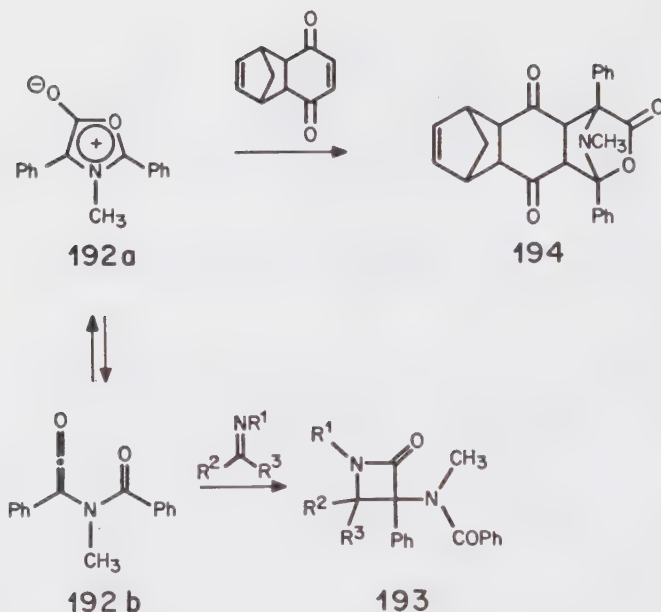


reich der C=O- und C=N-Schwingungen nur wenig intensive Banden bei 1642 und 1608 cm^{-1} auftreten. Die Carbonylgruppe in vergleichbaren 5gliedrigen Acylamidinen absorbieren aber bei etwa 1700 cm^{-1} [51]. Die Ähnlichkeit der spektralen Daten des (1:1)-Adduktes mit denjenigen eines später zu beschreibenden, durch Röntgen-Kristallstrukturanalyse strukturell gesicherten Materials sowie die Hydrolyse zu Diphenylessigsäure und die oxidative Spaltung (Schema 83) beweisen die Struktur **190**.

Ein zu **190** analoges Produkt, das ebenfalls unter Spaltung der N(1),C(2)-Bindung gebildet wird, resultiert aus der Umsetzung von 2-Aethyl-3-dimethylamino-2-phenyl-2H-azirin (**1f**, $\text{R} = \text{CH}_3$) mit Diphenylketen [161].

Es war nun von Interesse zu prüfen, ob sich Aminoazirine als Abfangreagenzien für offenkettig Heterokumulene eignen, die als valenzpolaromere Form von mesoionischen Heterocyclen

Schema 84



um, das nach Chromatographie an Kieselgel und Umkristallisation aus Acetonitril in 73% Ausbeute anfällt. Bei den farblosen Kristallen vom Smp. 208-210° handelt es sich aufgrund der Röntgen-Kristallstrukturanalyse [178] ⁶⁰⁾ um (Z)-N-[α-(4'-Dimethylamino-5',5'-dimethyl-3'-oxazolin-2'-yliden)benzyl]-N-methyl-benzamid ((Z)-195, Schema 85). In Figur 9 ist die Projektion der Molekel wiedergegeben. Von den spektralen Daten ist das ¹³C-NMR.-Spektrum von besonderem Interesse (vgl. [47]). In Deuteriochloroform absorbieren die beiden Atome C(2') und C(4') beide bei 173,1 ppm ⁶¹⁾. Das Carbonyl-C-Atom der Benzamidgruppe erscheint wie erwartet bei 159,4 ppm, C(α) bei

60) Herrn Dr.J.H. Bieri, Universität Zürich, sei für die Strukturbestimmung gedankt.

61) In DMSO-d₆ erscheinen zwei Signale bei 173,4 und 171,6 ppm.

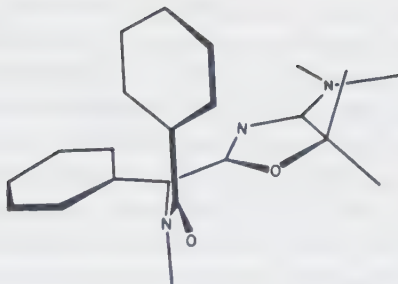
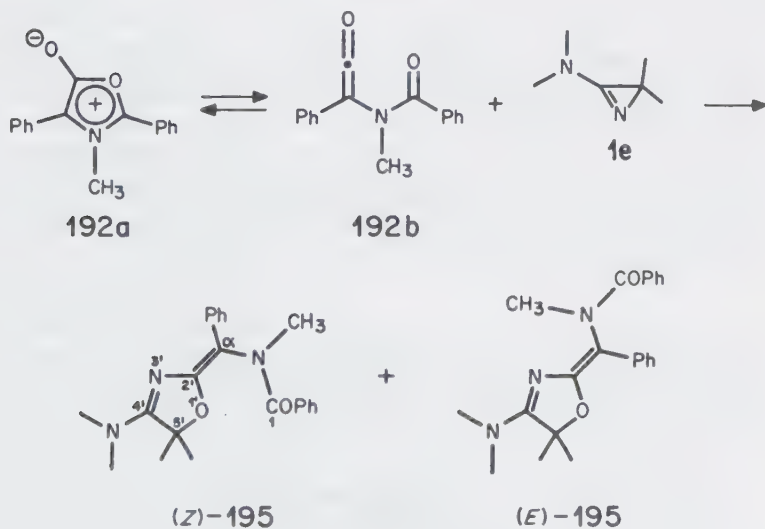


Fig. 9. Projektion der Molekelstruktur von (Z)-195.

103,4 ppm und C(5') bei 83,1 ppm. Diese Zuordnung der Signale ist nur mit Hilfe der nichtentkoppelten ^{13}C -NMR.-Spektren einer Reihe von Vergleichssubstanzen möglich (vgl. [47]).

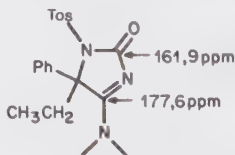
Schema 85



Bemerkenswert ist vor allem die chemische Verschiebung von ca. 173 ppm für das Amidin-C-Atom C(4'), da der typische Absorptionsbereich für Amidin-C-Atome bei etwa 150-160 ppm liegt (vgl. z.B. [163])^{62) 63)}. Das ¹H-NMR.-Spektrum (CDCl₃) von (Z)-195 weist bei 28° für die beiden C-Methylgruppen zwei Singulette bei 1,54 und 1,19 ppm auf. Wie die Projektion der Molekelstruktur (Fig. 9) zeigt, kommt eine der Methylgruppen in den abschirmenden Bereich der Benzamidogruppierung zu liegen, was zur Verschiebung nach hohem Feld (1,19 ppm) führt. Nach mehrtägigem Stehen der Lösung von (Z)-195 in CDCl₃ werden im ¹H-NMR.-Spektrum für die C-Methylgruppen vier Singulette bei 1,58, 1,54, 1,20 und 1,06 ppm beobachtet. Kristallisation der Substanz aus der Chloroformlösung liefert jedoch wieder die ursprüngliche Verbindung (Z)-195 vom Smp. 208-210°. Es liegt somit die Vermutung nahe, dass es sich bei den ineinander überführbaren Substanzen um die Stereoisomeren (Z)- und (E)-195 handelt.

62) 3,6-Bis-dimethylamino-2,2,5,5-tetramethyl-2,5-dihydropyrazin (51) zeigt für das Amidin-C-Atom eine chemische Verschiebung von 162,6 ppm; im dreigliedrigen Amidin 1e absorbiert C(3) bei 168,1 ppm (s. Kapitel 2). Für Amidine, die an N(2) ein zusätzliches π -System tragen, wird allgemein eine Verschiebung der Amidin-C-Absorption nach tieferem Feld beobachtet. Dieser Effekt ist besonders ausgeprägt in cyclischen N²-Acylamidinen (vgl. z.B. [47] [51]).

63) In [142] wurden die Absorptionen für C=O und C=N in 187 (R = CH₃, R¹ = Tos) falsch zugeordnet. Aufgrund nichtentkoppelter ¹³C-NMR.-Spektren muss die Zuordnung wie folgt getroffen werden.



13

Das Rohprodukt der Umsetzung von 1e und 192 zeigt im ^1H -NMR.-Spektrum ebenfalls vier Singulette für C-Methylgruppen in etwa gleicher Intensität, d.h. die Stereoisomeren von 195 liegen in etwa gleichen Mengen vor. Nach Chromatographie an Aluminiumoxid und Umkristallisation aus Acetonitril/Aether werden neben (Z)-195 vom Smp. 208-210⁰ auch farblose Kristalle vom Smp. 187-188⁰ erhalten, die laut ^1H -NMR.-Spektrum der Verbindung (E)-195 entsprechen; die C-Methylgruppen erscheinen bei 1,58 und 1,06 ppm. Nach mehrtägigem Stehen der CDCl_3 -Lösung von (E)-195 liegt wieder ein (1:1)-Gemisch der Stereoisomeren vor; nach dem Einengen der Lösung ausfallende Kristalle erweisen sich als reines (Z)-195 (ca. 85% des eingesetzten Materials).

Die Umwandlung von (Z)-195 in (E)-195 kann im ^1H -NMR.-Spektrum direkt verfolgt werden (Fig. 10): Beim Erwärmen einer Heptadeuteriodimethylformamid-Lösung koaleszieren die C-Methylsignale von (Z)-195 bei ca. 150⁰ zu einem breiten Signal bei ca. 1,4 ppm. Nach dem Abkühlen der Lösung auf Raumtemperatur erscheinen für die C-Methylgruppen wieder die für ein ca. (1:1)-Gemisch von (Z)- und (E)-195 typischen Signale.

Als chemischer Beweis für die Struktur 195 dient der oxidative Abbau mit Kaliumpermanganat im Zweiphasensystem Chloroform/Wasser bei Raumtemperatur. Als einzige Produkte werden dabei das 3-Oxazolin-2-on 191 (Schema 83) und N-Benzoyl-N-methylbenzamid erhalten.

Als zweites Beispiel für die Reaktion eines mesoionischen Heterocyclus mit 1e soll die Umsetzung mit 2,4-Diphenyl-1,3-dithiolylium-5-olat (196) [179] dienen. Beim Erhitzen in Acetonitril bildet sich ein Stereoisomerengemisch von (Z)- und (E)- α -(4'-Dimethylamino-5',5'-dimethyl-3'-oxazolin-2'-yliden)benzyl-dithiobenzoat (197) neben dem bekannten 3,4-Diphenyl-1,2-dithiacyclopenten-5-on (198) [180], dem Isomerisierungsprodukt von 196 (Schema 86). Das eine der beiden Isomeren von 197 wird in Form dunkelroter Kristalle vom

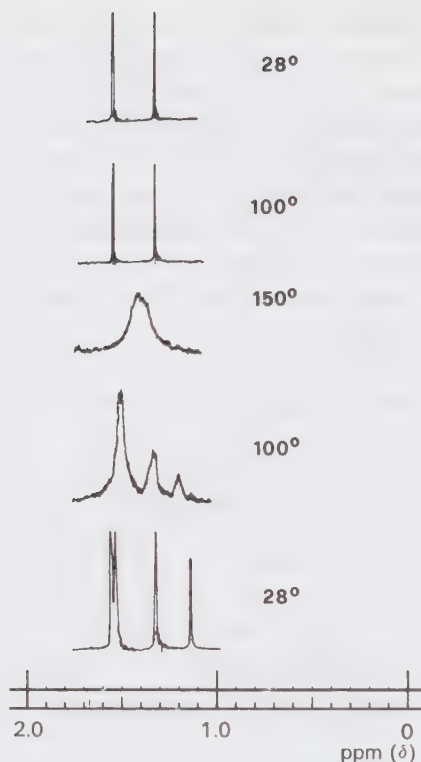
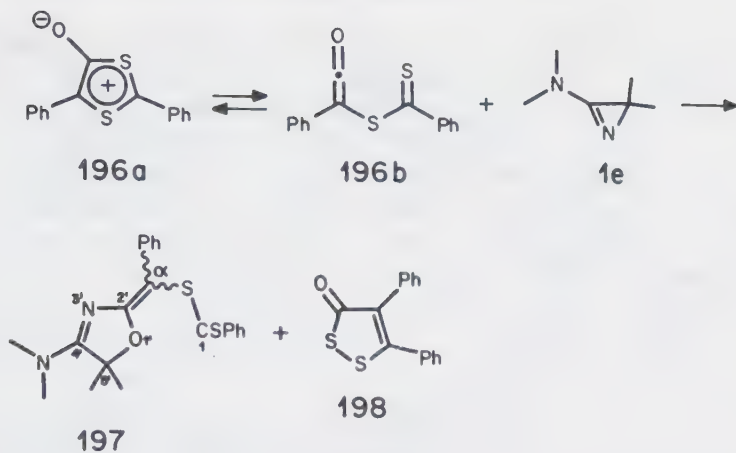


Fig. 10. ^1H -NMR.-Teilspektren der C-Methylregion von 195 in $\text{DCON}(\text{CD}_3)_2$ (DMF-d_7) bei verschiedenen Temperaturen.

Smp. $192\text{--}193^\circ$ erhalten, das zweite Isomere lediglich als dunkelrotes Öl. In analoger Weise wie schon für die Addukte 195 beschrieben, lassen sich die beiden Isomeren von 197 leicht ineinander umwandeln [47]. Die Konstitution der Addukte 197 folgt aus den spektralen Daten sowie der oxidativen Spaltung zu 191.

In analoger Weise wie 1e reagiert 3-Dimethylamino-2-methyl-2-phenyl-2H-azirin (1f, $\text{R} = \text{H}$) mit den beiden mesoionischen Heterocyclen 192 und 196 zu (1:1)-Addukten des Typs 195 und

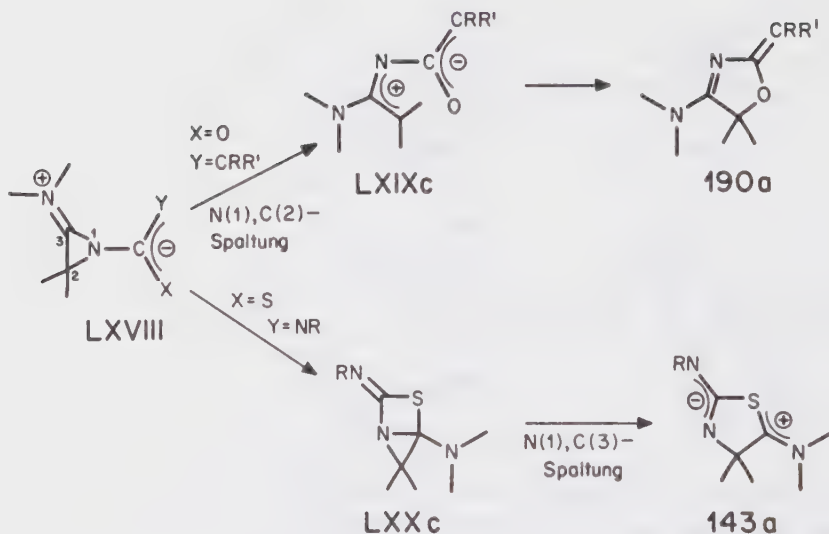
Schema 86



197. Beide Aminoazirine 1e und 1f reagieren somit mit Ketenen unter Spaltung der N(1),C(2)-Einfachbindung.

Die in den Kapiteln 5.1.1 - 5.1.3 beschriebenen Umsetzungen von 1e mit Schwefelkohlenstoff, Isothiocyanaten und Phenylisocyanat führen alle zu Produkten, die via eine Spaltung der N(1),C(3)-Bindung des Aminoazirins gebildet werden. Der Unterschied zur Reaktion mit Ketenen (N(1),C(2)-Spaltung) kann mit der unterschiedlichen Nucleophilie der Heteroatome im Primäraddukt vom Typ LXVIII (Schema 87) erklärt werden. Es gilt nämlich ganz allgemein, dass die aus 1e und Elektrophilen gebildeten Iminiumaziridine LXVIII in Abwesenheit von guten Nucleophilen eine Spaltung der ursprünglichen C,N-Einfachbindung zu 1-Azaallylkationen vom Typ LXIXc eingehen, während gute Nucleophile das Amidinium-C-Atom von LXVIII attackieren und die dabei gebildeten Aziridine unter Spaltung der ursprünglichen C,N-Doppelbindung weiterreagieren. Im primären Heterokumulennaddukt LXVIII erfolgt somit im Falle von X = O, Y = CRR' die Ringöffnung zu LXIXc, welches die Cyclisierung zum Ketenaddukt 190a einght. Handelt es sich dagegen bei X um ein Schwefelatom, wird durch intramolekulare nucleophile Addition

Schema 87



das Zwischenprodukt LXXc gebildet, aus dem unter Bruch der zentralen Bindung das stabilisierte Zwitterion 143a entsteht.

In Uebereinstimmung mit diesem Konzept steht auch der Befund, wonach 1e mit 1,3-Bis-*t*-butylallen-1,3-dicarbonitril via Oeffnung der N(1),C(2)-Bindung zu zwei isomeren 2-Dimethylamino-3,3-dimethyl-5-methyliden-1-pyrrolinen reagiert [181]⁶⁴⁾. Eine Ausnahme scheint jedoch *t*-Butylcyanoketen zu bilden, welches mit 1e N-(1'-Dimethylcarbamoyl-1'-methyl-äthyl)-3-*t*-butyl-3-cyanoketenimin liefert [119]. Als Reaktionsmechanismus für die Entstehung dieses "Austauschproduktes" ist eine (2+2)-Cycloaddition an die Keten-Carbonylgruppe zum Zwischenprodukt vom Typ LXXc, gefolgt von Cycloreversion unter Spaltung der ursprünglichen Azirin-N(1),C(3)-Bindung anzunehmen.

64) Herrn Prof.Dr.E. Schaumann sei für den Vorabdruck der Arbeit gedankt.

5.2. Umsetzungen mit Cyclopropenonen und -thionen

Cyclopropenone reagieren als Elektrophile mit einer Reihe von Nucleophilen unter Ringöffnung (vgl. z.B. [10]). Dabei kann der nucleophile Angriff prinzipiell an C(1) ("Carbonyl-Typ") oder an C(2) ("Michael-Typ") des Cyclopropenons erfolgen. Beide Reaktionstypen sind experimentell nachgewiesen worden: Diphenylcyclopropenon setzt sich z.B. mit Diäthylamin zu α -Phenylzimtsäure-dimethylamid um [182], was mit einem Angriff an C(1) des Cyclopropenons im Einklang steht, während mit Ammoniak über eine primäre Reaktion an C(2) β -Amino- α -phenyl-zimtaldehyd gebildet wird [183].

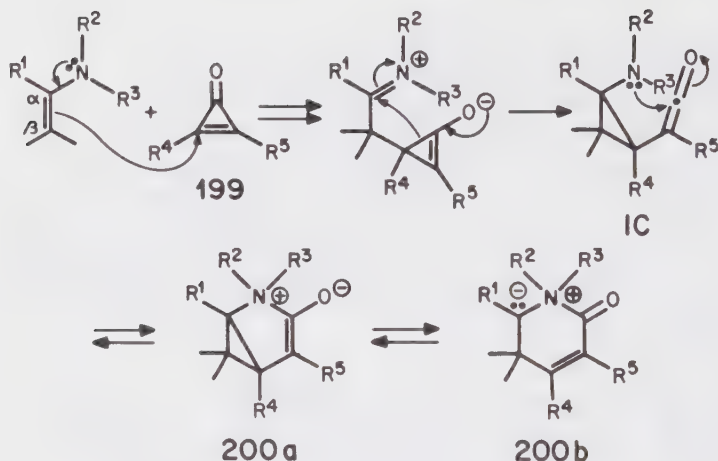
Besonders gut untersucht sind die Reaktionen von Cyclopropenonen (199) mit Enaminen (vgl. [10] [184] [185]). Die Bildung der dabei auftretenden Produkttypen (vgl. z.B. [184b]) wird über ein intermediäres Zwitterion vom Typ 200 erklärt. In einigen Fällen konnten beim Arbeiten bei tiefen Temperaturen die Zwischenprodukte 200a isoliert werden [185] [186]. Diese werden offensichtlich unter Spaltung der C(1),C(2)-Bindung des Cyclopropenons gebildet (vgl. den Mechanismus in Schema 88 ⁶⁵⁾).

Vor kurzem publizierten Eicher et al. die Ergebnisse der Umsetzungen von Cyclopropenonen mit Iminen [187] [188], Amidinen und Guanidinen [189]. In Analogie zu den Reaktionen der Enamine, jedoch im Gegensatz zu den Umsetzungen mit N-Heteroaromaten ⁶⁶⁾ erfolgt dabei der Angriff des Imin-N-Atoms an

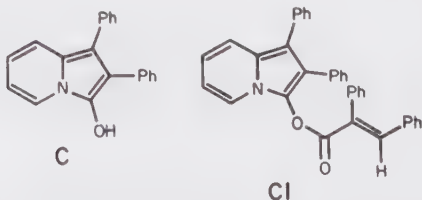
65) Für die Bildung des Cyclopropan-Zwischenproduktes IC wurde auch ein Mechanismus über das zu 199 valenztautomere Ketocarben formuliert [185] (vgl. auch [187]).

66) Pyridin reagiert z.B. mit Diphenylcyclopropenon (199a, $R^4=R^5=Ph$) unter Angriff des N-Atoms an der Carbonylgruppe und formaler (3+2)-Cycloaddition zu 3-Hydroxy-1,2-diphenyl-indolizin (C), das unter den Reaktionsbedingungen mit einem zweiten Mol 199a zu CI abreagiert [190].

Schema 88

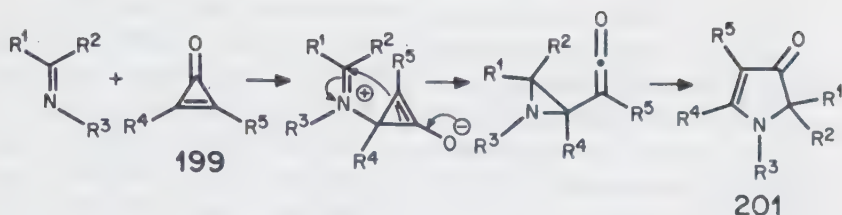


C(2) des Cyclopropanons ("Michael-Typ"). Die mit Iminen gebildeten 2-Pyrrolin-4-one vom Typ 201 entsprechen dem Produkt einer (3+2)-Cycloaddition. Einer der möglichen Bildungsmechanismen ist in Schema 89 skizziert. Analog wie Imine reagieren Amidine und Guanidine mit Diphenylcyclopropanon via N-Angriff an C(2). Im Falle der N,N,N',N'-Tetraalkylguanidine wandeln sich die Primärprodukte vom Typ 201 ($R^1 = R^2 = NR_2$, $R^3 = H$) unter Abspaltung von R_2NH in 4,5-Diphenyl-2-amino-3-azacyclopentadienone um [189a] ⁶⁷⁾.



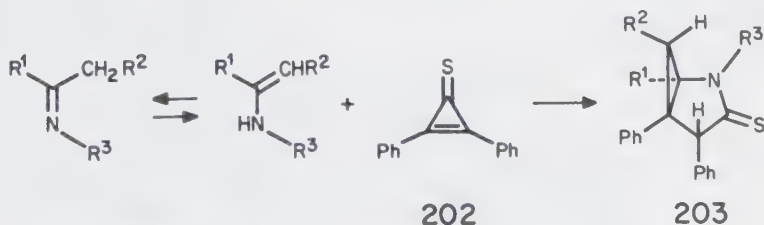
67) In mehreren Fällen wurde bei Umsetzungen von 199 mit Amidinen und Guanidinen die Bildung von Pyrimidin-4-onen beobachtet [189b].

Schema 89



Diphenylcyclopropenthion (202) reagiert zum Teil analog wie die entsprechende Carbonylverbindung (vgl. [10]). So bilden sich mit Enaminen die zu 200a korrespondierenden Thio-Betaine [191]. Mit enolisierbaren Iminen ⁶⁸⁾ entstehen 2-Aza-bicyclo[3.1.0]hexan-3-thione (203), deren Bildung über eine Reaktion der tautomeren Enamine zu Betainen des Typs 200a (R²= H) erklärt werden kann (Schema 90). Auch für diese Reaktion wird die Beteiligung der zu 202 valenztautomeren "Ketocarbenstruktur" diskutiert [192].

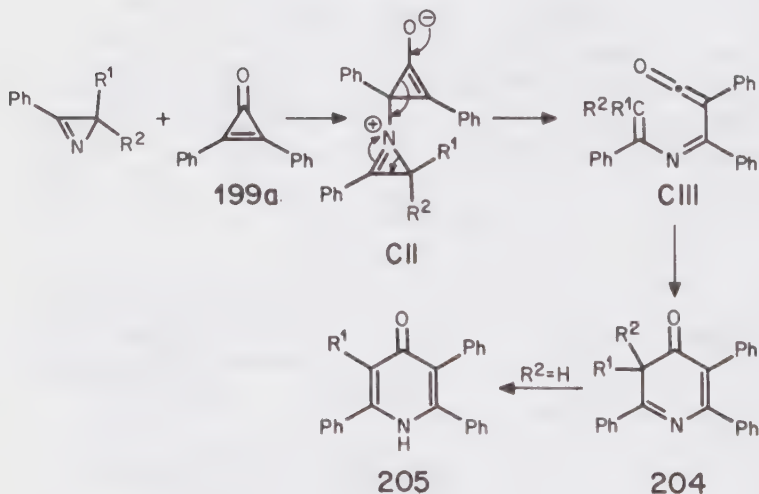
Schema 90



68) Ueber Reaktionen von Diphenylcyclopropenthion (202) mit Iminen, die keine Tautomerie zu den entsprechenden Enaminen eingehen können, wurde in [192] nichts berichtet.

Besonders interessant sind Reaktionen von Cyclopropenonen mit cyclischen, dreigliedrigen Iminen. Hassner & Kascheres [193] haben gezeigt, dass sich 3-Phenyl-2H-azirine bei der Umsetzung mit Diphenylcyclopropenon (199a) wie normale Imine verhalten. Die bei diesen Reaktionen in siedendem Toluol gebildeten 4-Pyridonderivate 204 bzw. 205 resultieren wiederum aus einem N-Angriff an C(2) des Cyclopropenons (Schema 91). Das dabei gebildete Zwischenprodukt CII lagert sich unter Ladungsausgleich und Oeffnung der beiden dreigliedrigen Ringe zum konjugierten Keten CIII um, das via einen electrocyclischen Ringschluss die 4(3H)-Pyridone vom Typ 204 liefert. Im Falle von $R^2 = H$ tritt die Tautomerisierung zum 4-Pyridon 205 ein.

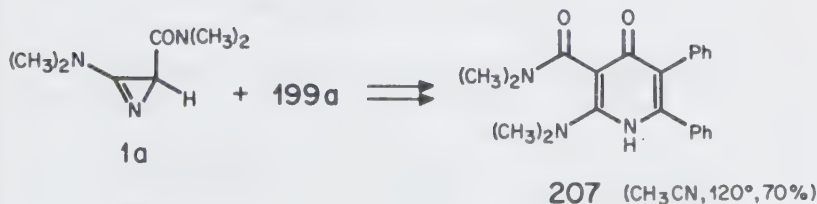
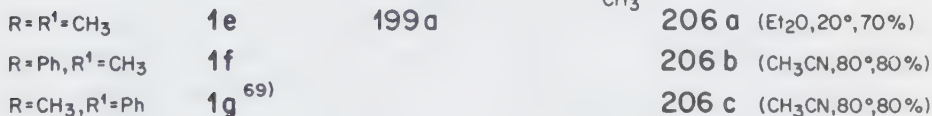
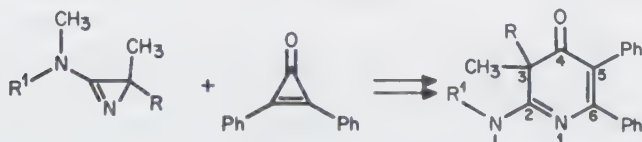
Schema 91



Bei der Umsetzung von 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) mit Diphenylcyclopropenon (199a) in Aether bei Raumtemperatur (Molverhältnis 1:1) entsteht in 70% Ausbeute ein kristallines (1:1)-Addukt (Smp. 184-185°; Pentan/Aether) [194]. Aufgrund der spektralen Daten handelt es sich dabei um das 4(3H)-Pyridon 206a (Schema 92). Dieses weist im UV.-Spektrum

(C₂H₅OH) Absorptionsmaxima bei 410 nm (12500) und 250 nm (21400) sowie eine Schulter bei ca. 290 nm (8500) und im IR.-Spektrum (KBr) intensive Banden bei 1635, 1552, 1515, 1398 und 1290 cm⁻¹ auf. Das ¹H-NMR.-Spektrum (CDCl₃) zeigt neben dem Multiplett bei 7,55-6,9 ppm für die aromatischen Protonen zwei Singulette bei 3,30 und 1,68 ppm für die (CH₃)₂N- bzw. (CH₃)₂C-Gruppe; im Massenspektrum treten intensive Pike bei m/z 318 (Molekularion), 290, 289, 275 und 178 (C₆H₅C≡CC₆H₅⁺, Basispektr.) auf. Am aussagekräftigsten ist das ¹³C-NMR.-Spektrum (CDCl₃), in welchem die Ring-C-Atome die folgenden chemischen Verschiebungen aufweisen: 198,4 (C(4)), 172,4 (C(2)), 161,1 (C(6)), 114,7 (C(5)) und 45,9 ppm (C(3)).

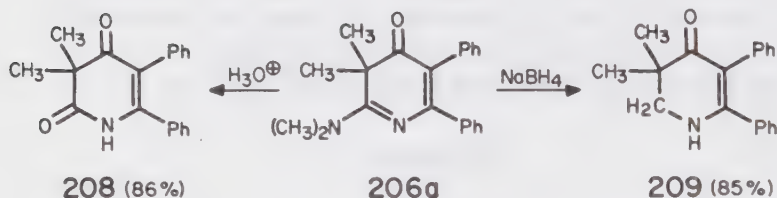
Schema 92



69) Das bisher in der Literatur nicht beschriebene Azirin **1g** wurde ausgehend von N-Methyl-isobuttersäure-thioanilid in Analogie zu dem in Schema 3 skizzierten Weg synthetisiert.

Mit der vorgeschlagenen Struktur in Einklang steht auch das Verhalten von 206a bei der Hydrolyse (0,2N HCl in Wasser/Aethanol, Raumtemp.) und bei der Reduktion mit NaBH_4 in 85proz. Aethanol. Bei diesen Reaktionen werden das Pyridindion 208 bzw. das 2,3-Dihydro-4(1H)-pyridon 209 in guten Ausbeuten erhalten (Schema 93).

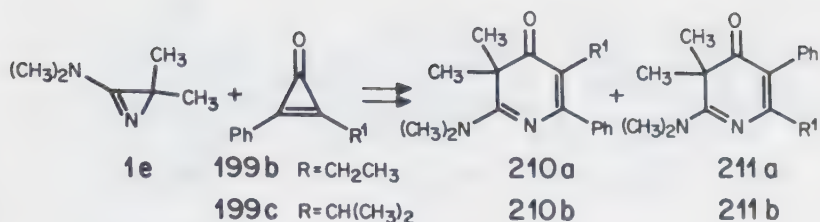
Schema 93



In gleicher Weise wie 1e setzen sich das 2-Methyl-2-phenyl-dimethylamino-azirin (1f) und das 3-(N-Methylanilino)-2,2-dimethyl-aminoazirin (1g) mit 199a in Acetonitril bei 80° zu den 4(3H)-Pyridonen 206b bzw. 206c (Smp. $152\text{--}153^\circ$; Chloroform/Aether bzw. $195,5\text{--}196,5^\circ$; Aether/Pentan) um (Schema 92). Auch das an C(2) monosubstituierte Aminoazirin 1a [40] liefert mit 199a unter etwas energischeren Bedingungen (Acetonitril, 120° , Bombenrohr) in 72% Ausbeute ein (1:1)-Addukt (Smp. $169\text{--}171^\circ$; Pentan/Chloroform/Aether), bei dem es sich um das 4(1H)-Pyridon 207 handelt (Schema 92).

Die Reaktion des Aminoazirins 1e mit Äthylphenylcyclopropanon (199b) in Acetonitril unter Rückfluss ergibt in 68% Ausbeute das 4(3H)-Pyridon 210a, während in Benzol bei 130° (Bombenrohr) ein Gemisch der beiden isomeren Pyridone 210a und 211a entsteht (Schema 94). Die beiden Isomeren werden in Ausbeuten von 48% und 14% isoliert. Im Falle von Isopropylphenylcyclopropanon (199c) entsteht bei der Umsetzung mit 1e in Acetonitril (110°) wiederum ausschliesslich das Isomere 210b (74%), in Benzol bei 130° werden dagegen 210b

Schema 94

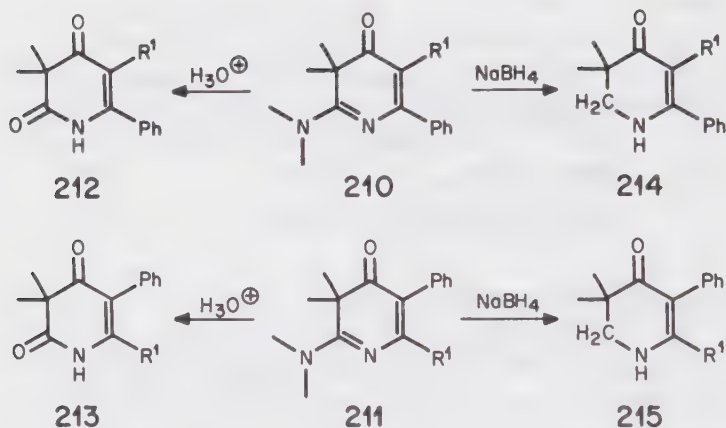


(40%) und 211b (21%) erhalten.

Die beiden isomeren 4(3H)-Pyridone 210a und 211a können mit Hilfe der ^{13}C -NMR.-Spektroskopie unterschieden werden: Selektive Entkopplung der aromatischen Protonen (Einstrahlung bei 7,4 ppm) in 210a liefert für C(5) ein sextett-artiges Signal bei 115,1 ppm ($^2\text{J}(5, \text{CH}_2) \approx ^3\text{J}(5, \text{CH}_3)$) und für C(6) ein Triplett ($^3\text{J}(6, \text{CH}_2)$; $^4\text{J}(6, \text{CH}_3) \approx 0$) bei 160,9 ppm. Damit ist für dieses Isomere die Stellung der Aethylgruppe an C(5) gesichert. Mit dieser Zuordnung steht auch der Befund in Einklang, wonach im Massenspektrum von 210a ein intensiver Pik bei m/z 255 (M^+-CH_3) auftritt, während dieser Pik im Massenspektrum von 211a nur in sehr geringer Intensität beobachtet wird. Auch die UV.-Spektren der beiden Isomeren sind stark verschieden: 210a weist Hauptmaxima bei 397,5 (8800) und 248 nm (12200) auf, 211a dagegen bei 385 (12100) und 222 nm (13100). Die Zuordnung der Isopropylderivate 210b und 211b erfolgt aufgrund der Analogie der UV.- und Massenspektren mit denjenigen von 210a und 211a.

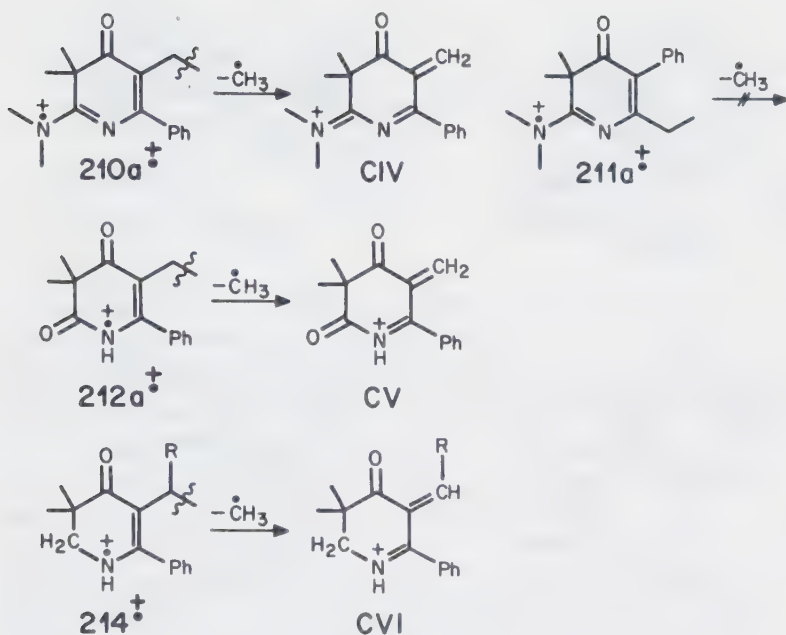
Für die Korrektheit dieser Zuordnung sprechen auch die spektralen Daten der Reduktions- und Hydrolyseprodukte von 210a,b und 211a,b (Schema 95). Hydrolyse von 210a und 211a mit 0,5-1N HCl bei Raumtemperatur ergibt die 4(3H)-Pyridin-2,4-dione 212a bzw. 213a in 95 bzw. 78% Ausbeute. Während die UV.- und IR.-Spektren der beiden isomeren Verbindungen

Schema 95

a: R¹ = CH₂CH₃b: R¹ = CH(CH₃)₂

praktisch identisch sind, unterscheiden sich ihre Massenspektren stark voneinander. Wie die entsprechende Ausgangsverbindung 210a weist auch 212a neben dem Molekular-Ionenpik bei m/z 243 einen intensiven ($M^+ - 15$)-Pik auf. Dieser Pik fehlt im Spektrum des isomeren 213a fast vollständig. Eine mögliche Erklärung für diesen Unterschied ist in Schema 96 skizziert: Die aufgeführte Abspaltung einer Methylgruppe in den Radikalkationen 210a⁺ und 212a⁺ führt zu einem stabilen Fragmentation CIV bzw. CV, während der entsprechende Zerfall der isomeren Verbindungen 211a und 213a ungünstig erscheint. Dass dieser Unterschied des Fragmentierungsmusters für solche Isomere charakteristisch ist und damit geeignet für die Strukturzuordnung wird durch die analogen Befunde in den Spektren der reduzierten Produkte 214a,b und 215a,b, welche bei der NaBH₄-Reduktion in 85proz. Aethanol bei Raumtemperatur in Ausbeuten von 55 und 78% bzw. 65 und 75% anfallen. Informativ sind auch die ¹³C-NMR.-Spektren der Hydrolyseprodukte 212a und 213a (Schema 97), insbesondere die chemische Verschie-

Schema 96

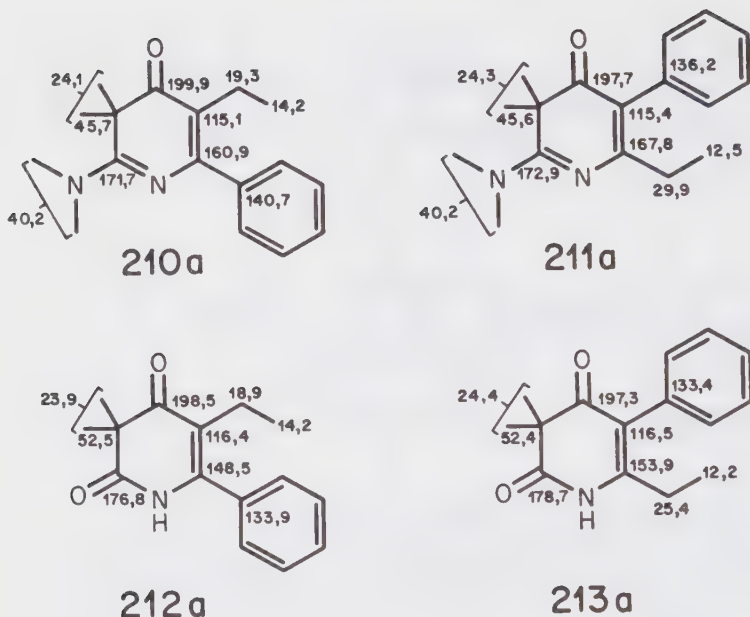


bung des Methylen-C-Atoms, das im Isomeren 212a bei deutlich höherem Feld absorbiert ($\Delta\delta = 6,5$ ppm). Die entsprechende Differenz in den Addukten 210a und 211a beträgt 10,6 ppm, diejenige des Methin-C-Atoms in 210b und 211b 4,4 ppm.

Es stellte sich nun die Frage, ob die Umsetzung von Aminoazirinen 1 mit Diphenylcyclopropenthion (202) analog zu denjenigen der Cyclopropenone 199 verläuft, oder ob wie im Falle der Imine (vgl. Schemata 89 und 90) unterschiedliche Produkte gebildet werden.

Die an C(2) disubstituierten 3-Dimethylamino-2H-azirine 1e und 1f setzen sich mit Diphenylcyclopropenthion (202; Molverhält-

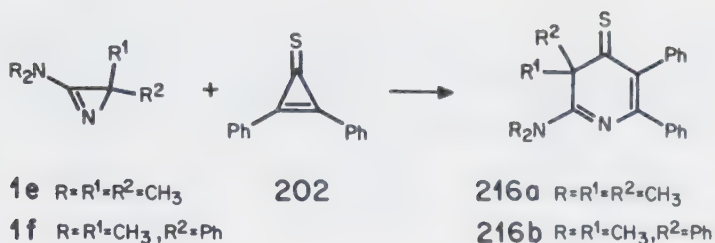
Schema 97



nis 1:1) in Aether oder Acetonitril zu den 2-Dimethylamino-5,6-diphenyl-4(3H)-pyridinethionen 216a bzw. 216b um [195] (Schema 98). Nach 18stdg. Reaktion und Umkristallisieren aus Aether/Pentan werden diese (1:1)-Addukte als dunkelgrüne, metallisch-glänzende Kristalle erhalten ⁷⁰⁾. Die Strukturen von 216a und 216b folgen aus den Elementaranalysen, den spektralen Daten sowie dem chemischen Verhalten dieser Verbindungen. So weist z.B. 216a im UV.-Spektrum (Aethanol) Absorptionsmaxima bei 487 nm (18200) mit einer langwelligen Schulter bei ca. 620 nm (200) und bei 283 nm (17000) auf. Im IR.-Spektrum (KBr) erscheinen im Bereich von 1535-1200 cm⁻¹ meh-

70) Reaktionsbedingungen für 216a: Aether, Raumtemperatur; Ausbeute 86%, Smp. 221-222°; für 216b: Acetonitril, 50°; Ausbeute 82%, Smp. 231,5-232°.

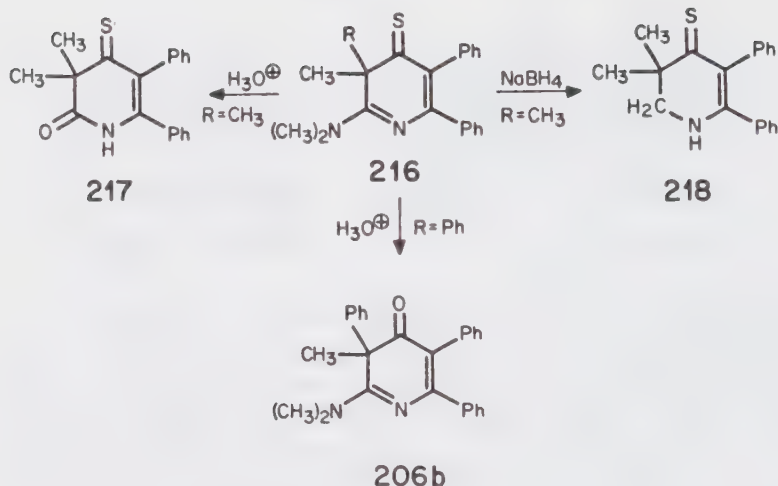
Schema 98



rere intensive Banden, die nicht im einzelnen zugeordnet werden können. Das Massenspektrum zeigt den Molekular-Ionenpik bei m/z 334 als Basispik sowie intensive Fragment-Ionenpik bei m/z 319 ($\text{M}^+ - \text{CH}_3$), 301 ($\text{M}^+ - \text{SH}$), 291, 290 ($\text{M}^+ - \text{N}(\text{CH}_3)_2$) und 178 ($\text{C}_6\text{H}_5\text{C}\equiv\text{CC}_6\text{H}_5^+$). Im $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3) absorbieren die aromatischen Protonen als Multipllett bei 7,6-6,9 ppm und die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ - und $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ -Gruppe jeweils als Singulett bei 3,43 bzw. 2,00 ppm. Am meisten Information für die Struktur 216a liefert das $^{13}\text{C-NMR}$ -Spektrum (CDCl_3), in welchem die Ring-C-Atome die folgenden chemischen Verschiebungen aufweisen: Das Thiocarbonyl-C(4) absorbiert bei 229,1 ppm, das Amidin-C(2) bei 178,1 ppm, die olefinischen C-Atome bei 155,3 (C(6)) und 129,9 ppm (C(5)) und das sp^3 -hybridisierte C(3) bei 51,1 ppm.

Die Hydrolyse des 4(3H)-Pyridinthions 216a mit 0,2N wässrig/äthanolischer HCl bei Raumtemperatur (16 Std.) ergibt das 2-Oxo-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinthion 217 als grüne Kristalle vom Smp. 201-202° (Methylenchlorid/Pentan/Aether) in 96% Ausbeute, während die Amidingruppe in 216b auch unter energischen Bedingungen nicht hydrolysiert werden konnte (Schema 99). Mit 6N HCl bei 50° wird aus letzterem als einziges Produkt das entsprechende 4(3H)-Pyridon 206b gebildet, das durch direkten Vergleich mit dem aus Diphenylcyclopropenon (199a) und dem Aminoazirin 1e erhaltene Produkt [194] iden-

Schema 99



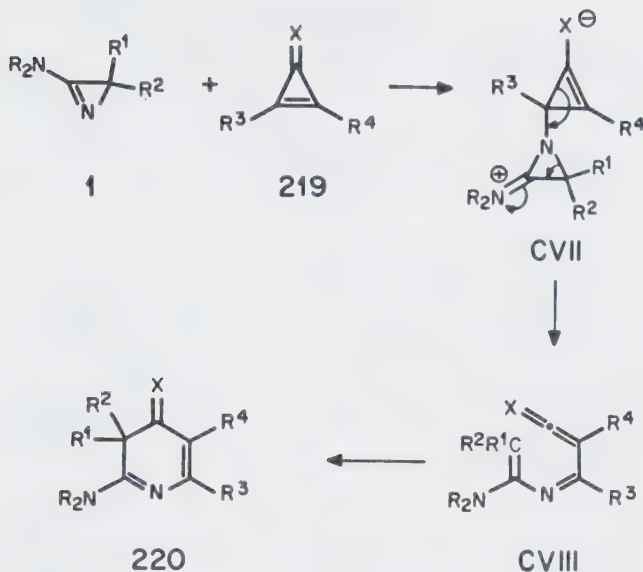
tifiziert wurde ⁷¹⁾.

Die Reduktion der Amidgruppe in 216a gelingt wie im Falle der entsprechenden 4(3H)-Pyridone mit NaBH₄ in 80proz. Aethanol bei Raumtemperatur. Dabei fällt das 2,3-Dihydro-4(1H)-pyridinethion 218 (Schema 99) in Form oranger Kristalle vom Smp. 204-205,5° (Hexan/Aether) in 78% Ausbeute an.

Der Bildungsmechanismus für die 4(3H)-Pyridone 206, 210 und 211 und die 4(3H)-Pyridinethione 216 kann in Analogie zur Reaktion von 3-Phenyl-2H-azirinen mit Diphenylcyclopropenon [193] formuliert werden (Schema 100; vgl. Schema 91). Dabei

71) Das 4(3H)-Pyridon 206b wird auch unter sehr drastischen Bedingungen (z.B. konz. HCl, Rückfluss) nicht zum entsprechenden 2,4-Dion hydrolysiert. Ebenso sind bisher alle Versuche, die Amidgruppe spezifisch zu reduzieren (vgl. 216a → 218) misslungen.

Schema 100



erfolgt ein nucleophiler Angriff des Aminoazirins 1 an der C,C-Doppelbindung ("Michael-Addition") von 219 zum dipolaren Zwischenprodukt CVII. Dieses lagert sich unter Oeffnung der beiden dreigliedrigen Ringe ins Heterokumulen CVIII um, welches einen electrocyclischen Ringschluss zu 220 eingeht. Das Auftreten eines analogen Keten-Zwischenproduktes wurde von Eicher und Mitarbeitern bei der Umsetzung von Diphenylcyclopropanon mit N-Alkylbenzylidenaminen IR.-spektroskopisch nachgewiesen [187].

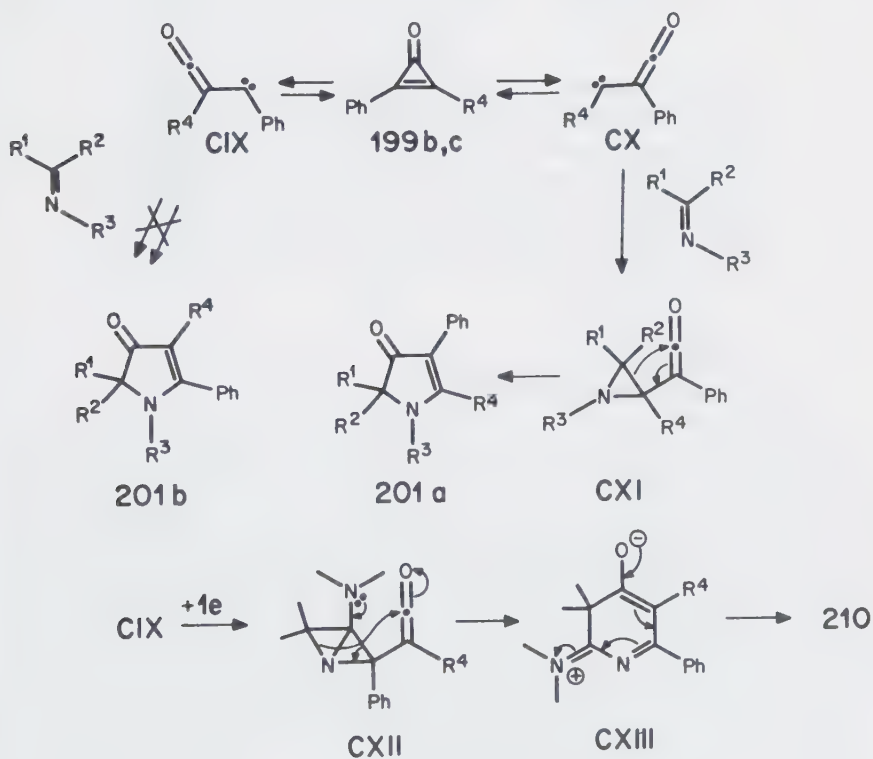
Bemerkenswert an den beschriebenen Umsetzungen ist, dass 199a und das entsprechende Thion 202 - im Gegensatz zu den Reaktionen mit Iminen [187] [192] (Schemata 89, 90) - mit Aminoazirinen analog reagieren. Ueberraschend und zur Zeit nicht erklärbar ist die beobachtete Lösungsmittelabhängigkeit der Produktzusammensetzung der Reaktion von 1e mit Phe-

nylalkylcyclopropenenen (Schema 94). So erfolgt offenbar bei der Reaktion des Aminoazirins 1e mit Alkylphenylcyclopropenenen im polaren Lösungsmittel Acetonitril ($E_T = 46$ [87]) der nucleophile Angriff nur am phenylsubstituierten C-Atom des Cyclopropenons. Das Produkt dieses Angriffes ist auch im wenig polaren Benzol ($E_T = 34,5$) bevorzugt. Im Gegensatz dazu liefert die Umsetzung von Methylphenylcyclopropenon mit Alkylarylidenaminen in Dimethoxyäthan ($E_T = 38$) ausschliesslich Produkte, die sich aus einem nucleophilen N-Angriff am methylsubstituierten Cyclopropenon-C-Atom herleiten [187]. Diese widersprüchlichen Befunde sind mit dem in Schema 100 skizzierten "ladungskontrollierten" Mechanismus [187] schlecht zu verstehen. Berechnungen der Elektronendichteverteilung für Methylphenylcyclopropenon ergeben nämlich die höchste positive Atomladung an C(1) und eine gegenüber dem phenylsubstituierten C deutlich grössere positive Ladung am alkylsubstituierten C-Atom [196]. Ein nucleophiler Angriff müsste somit bevorzugt am Carbonyl-C-Atom erfolgen bzw. regiospezifisch am - gegenüber dem phenylsubstituierten C-Atom - positiveren alkylsubstituierten C-Atom ⁷²⁾. Eicher et al. [187] schlagen deshalb für die Reaktion mit Iminen einen Alternativmechanismus über ein Ketocarben vor (Schema 101), wie er schon früher für die Umsetzungen mit Enaminen angenommen wurde [197]. Additionen des zu 199 valenztautomeren Ketocarbens CX an die Imin-C,N-Doppelbindung

72) Immerhin würde dieser Mechanismus die ausschliessliche Bildung von 2-Methyl-3-phenyl-2-pyrrolin-4-onen bei der Umsetzung von Methyl-phenyl-cyclopropenon mit Iminen, d.h. den regiospezifischen Angriff des Iminstickstoffatoms am methylsubstituierten C-Atom des Cyclopropenons, erklären [187]. Unverständlich ist dann aber der bevorzugte N-Angriff des Aminoazirins 1e am phenylsubstituierten C-Atom des Aethyl-phenyl-cyclopropenenen (Schema 94).

würde via das Aziridinylketen CXI und eine "Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung" zum 2-Pyrrolin-4-on 201a führen (Schema 101). Die regiospezifische Bildung von 201a wird auf die konjugative Stabilisierung der Ketenfunktion in CX gegenüber CIX zurückgeführt.

Schema 101



Die ausschliessliche Entstehung der Addukte vom Typ 210 bei der Umsetzung von 199b,c mit dem Aminoazirin 1e in Acetonitril bzw. deren bevorzugte Bildung in Benzol könnte in Analogie zur Reaktion mit Iminen ebenfalls über den "Ketocarben-Mechanismus" erklärt werden (Schema 101). Dabei müsste aber bevorzugt das schlechter stabilisierte Ketocarben CIX mit 1e reagieren, im Gegensatz zur Umsetzung mit Iminen. Das dabei gebildete 1-Azabicyclo[1.1.0]-butan-Derivat CXII ⁷³⁾ könnte sich dann via das Zwitterion CXIII in 210 umlagern (Schema 101).

Weder der "ladungskontrollierte Mechanismus" noch der "Ketocarben-Mechanismus" vermag somit die Diskrepanz der Regio-selektivität der Additionen von Alkyl-phenyl-cyclopropenen mit Iminen einerseits und mit Aminoazirinen andererseits zu erklären. Für eine befriedigende mechanistische Interpretation sind deshalb weitere Versuche unter Variation der Substrate und Lösungsmittel notwendig.

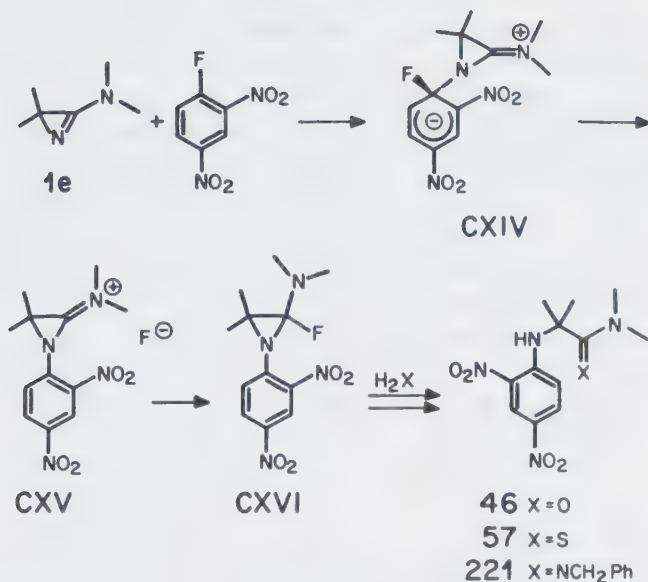
5.3. Umsetzungen mit Halogenaromaten und -chinonen

2,4-Dinitrofluorbenzol und 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) reagieren in Benzol- oder Acetonitril-Lösung beim Erhitzen unter Rückfluss zu einem Produkt, das bei der Aufarbeitung mit Wasser das Isobuttersäureamid 46 in 70% Ausbeute liefert ⁷⁴⁾. Aufarbeitung nach Durchleiten von Schwefelwasserstoff oder nach Zugabe von Benzylamin führt in 66% Ausbeute zum Thioamid 57 bzw. in 59% Ausbeute zum Amidin 221 (Sche-

73) Azabicyclo[1.1.0]butane wurden erstmals durch Addition von Dimethylsulfonium-methylid an 3-Phenyl-2H-azirine in Tetrahydrofuran hergestellt [198].

74) 2,4-Dinitrochlorbenzol reagiert mit 1e unter analogen Bedingungen nicht.

Schema 102

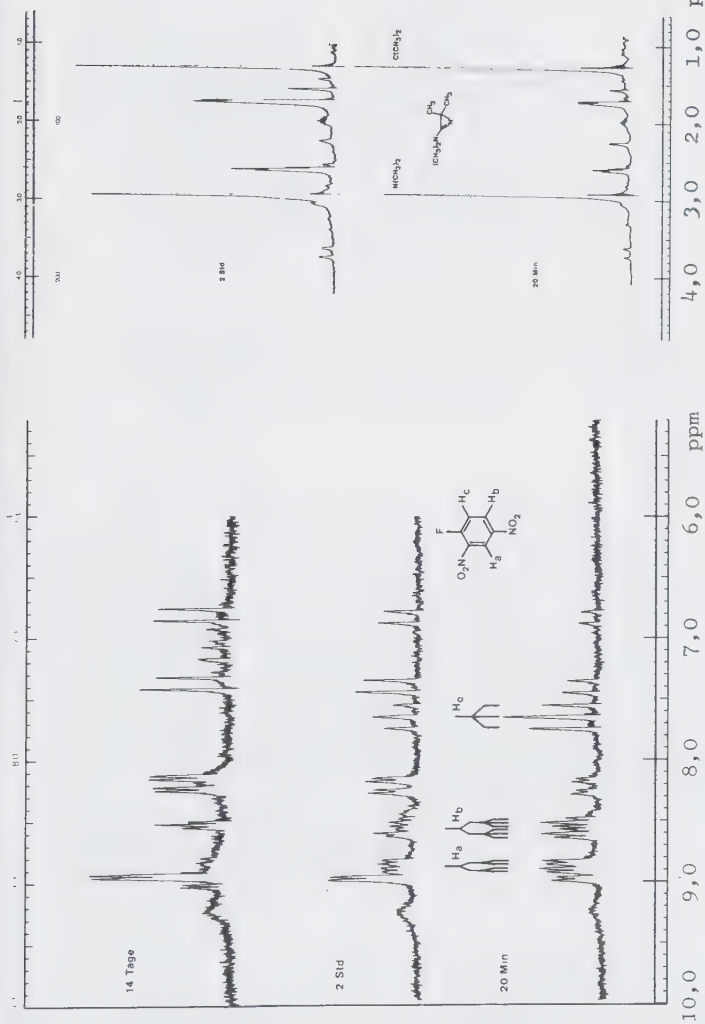


ma 102) [65]. Als Nebenprodukt wird jeweils in geringerer Menge 46 isoliert. Für die Bildung der Produkte 46, 57 und 221 sei der in Schema 102 skizzierte Mechanismus vorgeschlagen: Nucleophile aromatische Substitution via den Meisenheimerkomplex CXIV führt zum Amidinium-Ion CXV und/oder dem Aziridin CXVI, welche nach Hydrolyse unter Ringöffnung 46 liefern. Eine vergleichbare Reaktionsfolge ist für die Aziridin-Ringöffnung durch Halogenaromaten beschrieben worden [199]. Dabei wird im zweiten Reaktionsschritt das Aziridinium-Ion ebenfalls von Halogenid-Ionen (z.B. Fluorid-Ionen) nucleophil angegriffen.

Die Reaktionen von 1e und 2,4-Dinitrofluorbenzol zum Primärprodukt CXV und/oder CXVI verläuft auch bei Raumtemperatur. Dabei fällt die Farbänderung des Reaktionsgemisches von gelb über tiefgrün zu rot-braun auf. Hinweise für das Auftreten der postulierten Zwischenprodukte liefern NMR.- und UV.-spek-

troscopische Versuche: Im UV.-Spektrum der tiefgrünen Acetonitril-Lösung wird nach 2 und 4 Std. Reaktionsdauer ein Absorptionsmaximum bei 586 nm mit Schultern bei 548 und 621 nm beobachtet. Diese langwellige Absorption, die nach langer Reaktionsdauer (> 48 Std.) wieder verschwindet, kann der Meisenheimerverbindung CXIV (Schema 102) zugeschrieben werden. Ähnliche Meisenheimer- bzw. Janovsky-Komplexe aus 1,3,5-Trinitrobenzol und Aminen, 1,3-Dinitrobenzol und Methylation oder Aceton in Gegenwart einer Base sowie aus 2,4-Dinitrofluorbenzol und Malonsäurediäthylester-Anion weisen langwellige Absorptionsmaxima bei 525-538 nm (DMSO), 516-520 nm (CH_3OH), 587 nm (DMSO) bzw. 510 nm (DMSO) auf (vgl. dazu [200]). Dabei ist im Falle des Adduktes aus 1,3-Dinitrobenzol und dem Aceton-Anion beim Wechsel des Lösungsmittels von Methanol zu Aceton bzw. DMSO eine Rotverschiebung von 536 nach 570 bzw. 587 nm beobachtet worden [201]. Im ^1H -NMR.-Spektrum (CD_3CN , Fig. 11) werden im Bereiche der aromatischen Protonen nach 20 Min. und nach 2 Std. Reaktionsdauer als auffallendste Signale je ein Dublett bei 6,84 und 7,41 ppm, ein Dublett x Dublett bei 8,22 ppm und ein Dublett bei 8,97 ppm beobachtet. Aufgrund dieser Daten ist der Meisenheimerkomplex CXIV NMR.-spektroskopisch nicht nachweisbar, da für H-C(6) von CXIV eine chemische Verschiebung von etwa 5,0-5,5 ppm (vgl. [200a]) und eine H,F-Kopplung von ca. 10-15 Hz (vgl. [202]) erwartet würden. Das Spektrum spricht eher für die Zwischenprodukte CXV und CXVI, für welche die Signale von H-C(6) getrennt bei 7,41 bzw. 6,84 ppm auftreten, die Signale von H-C(5) dagegen als Dublett x Dublett bei 8,22 ppm und diejenigen von H-C(3) als Dublett bei 8,97 ppm zusammenfallen müssten⁷⁵⁾. In der Methylgruppenregion treten neue Signale für $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ und $(\text{CH}_3)_2\text{C}$ bei 2,60 bzw. 1,74 ppm auf. Die chemische Verschiebung der $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppierung schliesst CXV als Hauptkomponente im Reaktionsgemisch aus, sie ist da-

75) Ähnliche Resultate werden bei der Reaktion äquimolarer Mengen von 1e und 2,4-Dinitrofluorbenzol in Benzol bei 50-55° erhalten.



Bereich der aromatischen Protonen

Bereich der aliphatischen Protonen

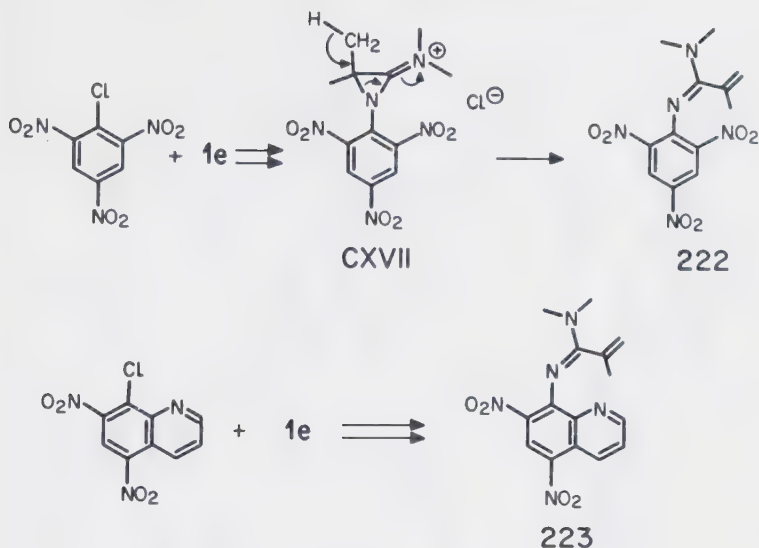
Fig. 11. ^1H -NMR.-Spektren des Reaktionsgemisches aus 3-Dimethylamino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) und 2,4-Dinitrofluorbenzol in Trideuterioacetonitril.

gegen gut mit der Dimethylaminogruppe in CXVI vereinbar (vgl. dazu 157 (Schema 68) [136]). Auch die Multiplizitäten der Signale bei 2,60 und 1,74 ppm lassen sich recht gut mit Struktur CXVI erklären, da in dieser einerseits die beiden C-Methylgruppen nicht mehr identisch sind, andererseits $^4J(\text{H},\text{F})$ -Kopplungen auftreten können. Die nach kurzer Reaktionsdauer erkennbaren Singulette bei 3,74 und 3,62 ppm sind einer N,N-Dimethyliminiumgruppe zuzuordnen. Nach 14tägigem Stehen bei Raumtemperatur und Zugabe von Wasser fällt sofort das schwerlösliche Amid 46 aus, das nach üblicher Aufarbeitung in 63% Ausbeute isoliert wird ⁷⁶⁾. Aufgrund der voranstehend diskutierten Ergebnisse ist anzunehmen, dass der im UV.-Spektrum nachgewiesene Meisenheimerkomplex in zu geringer Konzentration vorliegt, um im ^1H -NMR.-Spektrum sichtbar zu sein, die ^1H -NMR.-Spektren aber das Vorliegen von zwei weiteren Zwischenprodukten, vermutlich CXV und CXVI aufzeigen.

Die Umsetzung von 1e mit 2,4,6-Trinitrochlorbenzol (Pikrinsäurechlorid) führt in Analogie zu den Reaktionen mit Carbonsäurechloriden [50] (s. Kapitel 5.4) zum Methacrylamidinderivat 222 (Schema 103), dessen Bildung via das durch nucleophile aromatische Substitutionen entstandene Zwischenprodukt CXVII formuliert werden kann. In gleicher Weise bildet sich aus 1e und 8-Chlor-5,7-dinitrochinolin in 43% Ausbeute das Methacrylamidinderivat 223 (Schema 103). Der Unterschied in der Reaktionsweise der aus 1e und 2,4-Dinitrofluorbenzol einerseits und aus 1e und Pikrinsäurechlorid oder 8-Chlor-5,7-dinitrochinolin andererseits gebildeten Zwischenprodukte vom Typ CXV bzw. CXVII und CXVIII (vgl. Schema 104) kann mit der sterischen Hinderung durch die beiden o-ständigen Gruppen in CXVII und CXVIII er-

76) In einem analogen Experiment mit Deuteriochloroform als Lösungsmittel werden im ^1H -NMR.-Spektrum nach Zugabe von Wasser nur die Signale des Amids 46 beobachtet; isolierte Ausbeute an 46 75%.

Schema 103

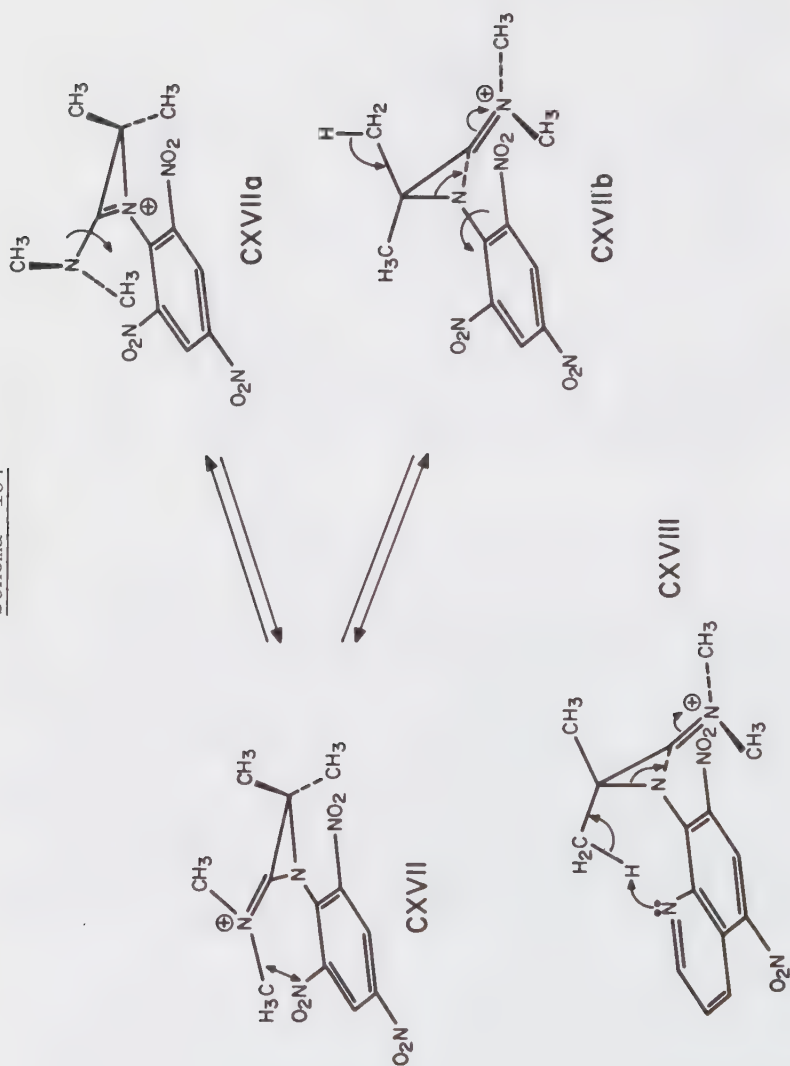


klärt werden ⁷⁷⁾. In der günstigen Konformation CXVIIb, in der die sterischen Wechselwirkungen durch Drehung des Aziridinringes um 90° minimal sind, ist ein Angriff eines Nucleophils (z.B. Wasser, Cl^-) am Amidinium-C-Atom durch die beiden o-ständigen Nitrogruppen sehr stark erschwert (Schema 104). Als Konkurrenzreaktion läuft dann unter Ringöffnung die Deprotonierung zu 222 ab. Im Falle der Reaktion des 8-Chlor-5,7-dinitrochinolins ist eine intramolekulare Deprotonierung im Zwischenprodukt CXVIII durch das Ringstickstoffatom wahrscheinlich (Schema 104).

In analoger Weise wie Pikrinsäurechlorid und 8-Chlor-5,7-dinitrochinolin reagieren einige chlorierte Chinone mit dem

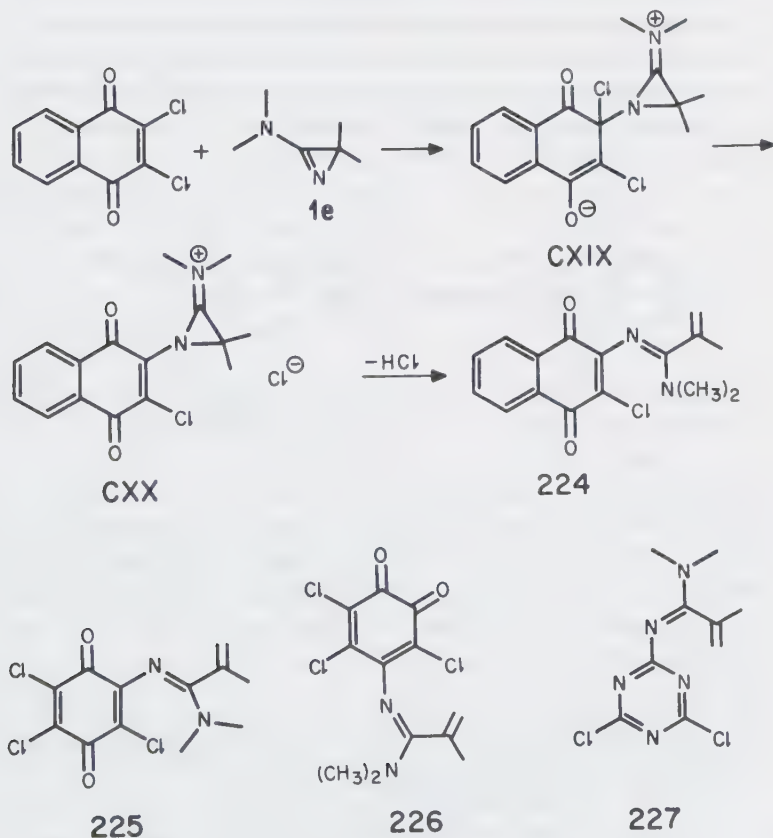
77) Ein Einfluss der Nucleophilie und Basizität des Gegenions (F^- , Cl^-) kann aufgrund der vorliegenden Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden.

Schema 104

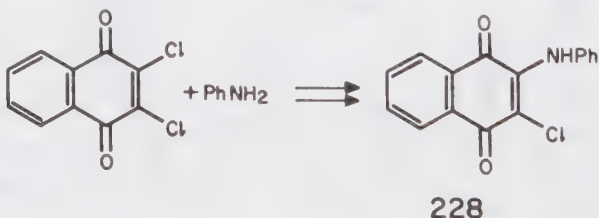


Aminoazirin 1e (Schema 105) [203]. So liefert z.B. die Umsetzung mit 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon in siedendem Benzol in Gegenwart von Kaliumcarbonat in 58% Ausbeute das Methacrylamidin-Derivat 224 in Form roter Kristalle vom Smp. 119-119,5°. Die Struktur der Verbindung folgt aus den Elementaranalysen und den spektralen Daten. Im Massenspektrum treten als wichtigste Pike diejenigen bei m/z 304/302 (M^+ ; $^{37}\text{Cl}/^{35}\text{Cl}$), 267 ($M^+ - \text{Cl}$), 261/259 und 260/258

Schema 105



($M^+ - (CH_2=N-CH_3)$) bzw. ($M^+ - (N(CH_3)_2)$) auf. Das IR.-Spektrum (KBr) weist zwei $\nu(C=O)$ -Banden bei 1672 und 1658 cm^{-1} auf, die dem unsymmetrisch substituierten Chinon zugeordnet werden können ⁷⁸⁾. Mehrere Absorptionsbanden, darunter vor allem die $\nu(C=N)$ -Streckschwingung der Amidin-Struktur, fallen zu einer breiten Bande im Bereiche von 1590-1540 cm^{-1} zusammen. Im 1H -NMR.-Spektrum sind neben den Signalen für die aromatischen Protonen (je ein Multiplett für 2H bei 8,2-7,9 und 7,8-7,5 ppm) ⁷⁹⁾ ein schmales Multiplett bei 5,04 ppm für die zwei Methylenprotonen, ein Singulett bei 3,08 ppm für $((CH_3)_2N)$ sowie ein Triplet-artiges Signal ($J \approx 1,5$ Hz) bei 1,89 ppm, das der vinyllischen Methylgruppe entspricht, zu erkennen. Auch das UV.-Spektrum (EtOH) von 224 mit langwelligeren Absorptionen bei 458,5 und 330 (Schulter) nm sowie einem intensiven Maximum bei 274 nm entspricht weitgehend demjenigen von 228 ⁸⁰⁾.



78) Im IR.-Spektrum von 2-Anilino-3-chlor-1,4-naphthochinon (228), das zu Vergleichszwecken gemäss [204] durch die Reaktion von 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon mit Anilin hergestellt wurde, treten zwei Carbonylbanden bei 1672 und 1635 cm^{-1} auf.

79) Das 1H -NMR.-Spektrum von 228 zeigt drei Multiplette für aromatische Protonen bei 8,3-7,9, 7,9-7,6 und 7,6-7,0 ppm im Intensitätsverhältnis von 2:2:5.

80) UV.-Maxima von 228 bei 479, 324 (Schulter) und 277 nm (vgl. [204]).

Ein Mechanismus für die Bildung des Methacrylamidin-Derivates 224 ist in Schema 105 formuliert. Dabei erfolgt in Analogie zu den Reaktionen von 2,3-Dichlor-1,4-naphthochinon mit Aminen (vgl. z.B. die Bildung von 228) [204][205] eine nucleophile Substitution eines Chloratoms durch das Azirin. Das so gebildete Zwischenprodukt CXX erleidet dann - wie schon mehrfach formuliert - eine Öffnung des Iminiumaziridinringes unter Abspaltung eines Protons.

2,3,5,6-Tetrachlor-1,4-benzochinon (Chloranil) und 3,4,5,6-Tetrachlor-1,2-benzochinon (o-Chloranil) reagieren mit 1e unter vergleichbaren Bedingungen zu den Methacrylamidin-Derivaten 225 bzw. 226 (58% bzw. 65% Ausbeute). Für Chloranil sind eine Vielzahl von ähnlichen Substitutionsreaktionen beschrieben (vgl. z.B. [206]), wobei jedoch im Gegensatz zur Reaktion mit 1e meistens 2,5-Disubstitution beobachtet wird [207], wie z.B. bei der Umsetzung mit Aethylenimin (Aziridin) [208]. Ueber den Mechanismus der Substitutionsreaktionen mit aromatischen Aminen, der primär über einen "Charge-transfer"-Komplex führt ⁸¹⁾, ist vor kurzem zusammenfassend berichtet worden [210].

Erstaunlich ist, dass beide Chloranile mit 1e unter den gewählten Bedingungen hauptsächlich zu (1:1)-Produkten führen. Die Struktur des o-Chloranil-Adduktes ist dabei nicht mit Sicherheit geklärt, denn anhand der vorliegenden spektralen Daten kann eine Substitution des Chloratoms an C(3) nicht ausgeschlossen werden. Der nucleophile Angriff in β -Stellung zur Carbonylgruppe, d.h. an C(4), erscheint aber etwas wahrscheinlicher. Auch im Falle der Umsetzung von 3,4-Dichlor-1,2-naphthochinon mit Anilin wird das Chloratom an C(4) substitu-

81) "Charge-transfer"-Komplexe zwischen Tetrahalobenzochinonen und aromatischen Aminen (z.B. Phenylendiamine) sind häufig stabile, isolierbare Verbindungen, die aufgrund ihrer physikalischen Eigenschaften zu den organischen Halbleitern gezählt werden (s. z.B. [209]).

iert [204a].

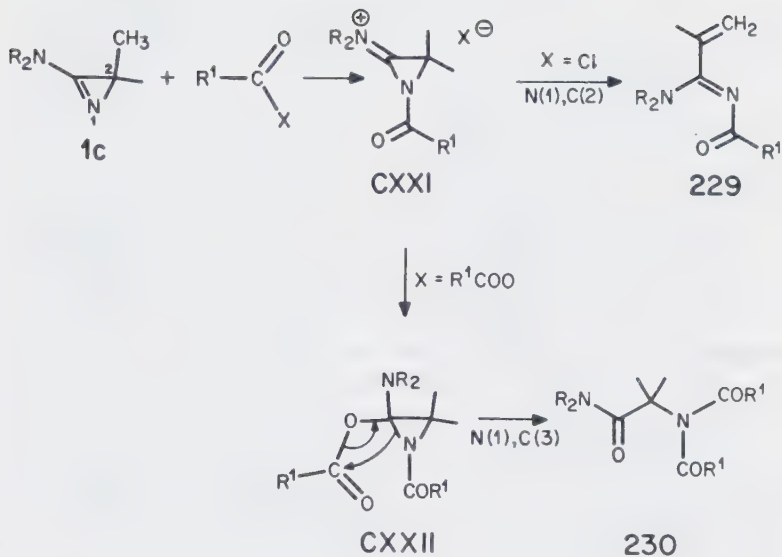
Eine weitere Stoffklasse, mit der 1e unter nucleophiler Substitution eines Halogenatoms gefolgt von Ringöffnung zu einem Amidin-Derivat reagiert, scheinen halogenierte, aromatische Heterocyclen zu sein. Wie vorläufige Versuche zeigen, setzen sich z.B. 2,4,6-Trichlor-triazin und -pyrimidin mit 1e zu Methacrylamidin-Derivaten des Typs 227 (Schema 105) um. Wieweit dieser Reaktionstyp verallgemeinerungsfähig ist und welchen Effekt die Art des Halogenatoms auf den Reaktionsverlauf ausübt, müssen weitere Experimente zeigen.

5.4. Umsetzungen mit Carbonsäurechloriden

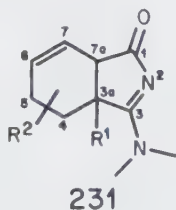
Wie schon in Kapitel 3 beschrieben (siehe Schema 6), setzen sich Aminoazirine des Typs 1c mit Carbonsäurechloriden glatt zu N^2 -Acyl- N^1, N^1 -dimethyl-methacrylamidinen des Typs 229 (Schema 106) um. Wird dagegen als Acylierungsmittel ein Carbonsäureanhydrid eingesetzt, bilden sich 2-Diacylaminoisobuttersäureamide 230 [50]. Für beide Reaktionen ist primär eine Acylierung des Ringstickstoffatoms von 1c zum Iminiumaziridin CXXI anzunehmen. In Gegenwart von Carboxylationen erfolgt dann eine Addition zu CXXII (vgl. dazu die Reaktion von 1c mit Carbonsäuren, Kapitel 3, 4) gefolgt von Spaltung der ehemaligen N(1),C(3)-Bindung zu 230, während in Gegenwart des schlechten Nucleophils $Cl^{\ominus}$ das Zwischenprodukt CXXI die N(1),C(2)-Ringöffnung zu 229 eingeht.

Intramolekulare Cycloadditionen wie z.B. die Diels-Alder-Reaktion sind von grossem synthetischen Interesse [211-213], da sie einen einfachen Zugang zu polycyclischen Verbindungen darstellen und in vielen Fällen sowohl regio- als auch stereospezifisch verlaufen. Aus diesem Grunde wurde die Thermolyse von Acylamidinen des Typs 229 ($R^1 = CH=CH-CR_2$) untersucht,

Schema 106



die aus 1c und Sorbinsäurechloriden leicht herzustellen sind. Dabei sollten via intramolekulare [4+2]-Cycloaddition Tetrahydroisindol-Derivate vom Typ 231 entstehen.



Die Umsetzung von Sorbinsäurechlorid mit 1e bei Raumtemperatur liefert nach 5 Min. in 77% Ausbeute (2'E)-N²-(Hexa-2',4'-dienoyl)-N¹,N¹-dimethyl-methacrylamidin ⁸²⁾ (229a, Schema 107).

82) Gemäss ¹H-NMR.-Spektrum liegt ein ca. (80:20)-Gemisch des (2'E,4'E)- und des (2'E,4'Z)-Isomeren vor.

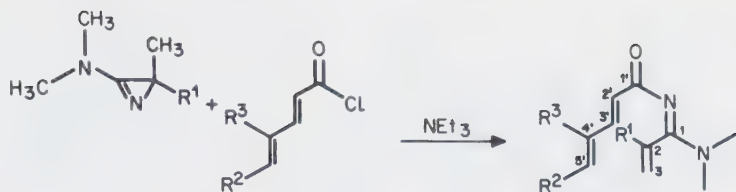
Beim 4stdg. Erhitzen einer ca. 0,05 M-Lösung von 229a in abs. Acetonitril (170°, Bombenrohr) wird nach Chromatographie an Kieselgel als einziges Produkt 3-Dimethylamino-3a,5-dimethyl-3a,4,5,7a-tetrahydro-1H-isoindol-1-on (231a, Schema 107) in 78% Ausbeute erhalten [51].

Die Struktur des Produktes 231a ergibt sich aus den nachstehend aufgeführten spektralen Daten. Im UV.-Spektrum (Aethanol) erscheint ein Absorptionsmaximum bei 245 nm (21000), welches dem N²-Acylamidin-Chromophor zugeschrieben werden kann. Das IR.-Spektrum (KBr) weist sehr intensive Banden bei 1703 und 1567 cm⁻¹ auf ("Carbonyl-" bzw. "Amidin-Bande") ⁸³⁾. Das Massenspektrum ist im Einklang mit der angegebenen Struktur (vgl. [51]). Im ¹³C-NMR.-Spektrum des Produktes sind die Signale für 12 verschiedene C-Atome mit den erwarteten chemischen Verschiebungen und Multiplizitäten zu erkennen [47] [51] (s. auch Kapitel 5.1.4). Am meisten Informationen liefert das ¹H-NMR.-Spektrum. Die beiden Vinylprotonen an C(6) und C(7) treten als AB-artiges Signal auf, das bei starker Dehnung des Spektrums in komplexere Signale aufspaltet [51]. Damit ist die 6,7-Lage der C,C-Doppelbindung eindeutig festgelegt; alle anderen denkbaren Doppelbindungsisomeren würden jeweils nur ein Vinylproton besitzen. Die Dimethylaminogruppe absorbiert als zwei Singulette bei 3,30 und 3,26 ppm, die Methylgruppe an C(3a) als Singulett bei 1,47 ppm und H₃C-C(5) erscheint als Dublett bei 1,04 ppm. Die allylischen H-C(7a) und H-C(5) absorbieren bei 2,94 (Dublett x Dublett x Dublett) bzw. bei 2,25-1,75 (breites Multiplett), die Methylenprotonen H-C(4) bei 2,28 und 1,32 ppm.

Die für die Ermittlung der relativen Konfiguration relevanten Kopplungskonstanten sind in Formel CXXIV zusammengestellt.

83) 5-Ring-Lactame zeigen eine Carbonylabsorption im Bereich von 1750-1700 cm⁻¹; für offenkettige N²-Acylamide werden die beiden typischen Banden bei ca. 1640 und 1550 cm⁻¹ gefunden [50].

Schema 107



1e $R^1 = \text{CH}_3$

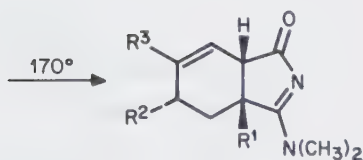
1f $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5$

229a $R^1 = R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$

229b $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = \text{H}$

229c $R^1 = R^3 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$

229d $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$

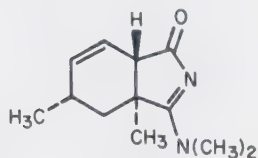


231a $R^1 = R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$

231b $R^1 = \text{CH}_3, R^2 = R^3 = \text{H}$

231c $R^1 = R^3 = \text{CH}_3, R^2 = \text{H}$

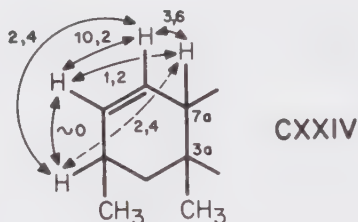
231d $R^1 = \text{C}_6\text{H}_5, R^2 = \text{CH}_3, R^3 = \text{H}$



CXXIII

Die grössere der homoallylischen Kopplung $J(5,7a) = 2,4$ zeigt eine parallele Stellung der beiden C,H-Bindungen H-C(5) und H-C(7a) an (vgl. dazu [214]). Damit sind aufgrund von Betrachtungen an Dreiding-Modellen nur noch die beiden in Schema 107 aufgeführten Strukturen 231a und CXXIII möglich, wobei in 231a die beiden Ringe cis-, in CXXIII dagegen trans-verknüpft sind. Von diesen beiden Isomeren dürfte das cis-verknüpfte 231a thermodynamisch stabiler sein, wie es für ähnliche Systeme nachgewiesen wurde [211] [215]. Da das isolierte Produkt beim weiteren Erhitzen auf 170° (4 Std.) nicht verändert wird, muss

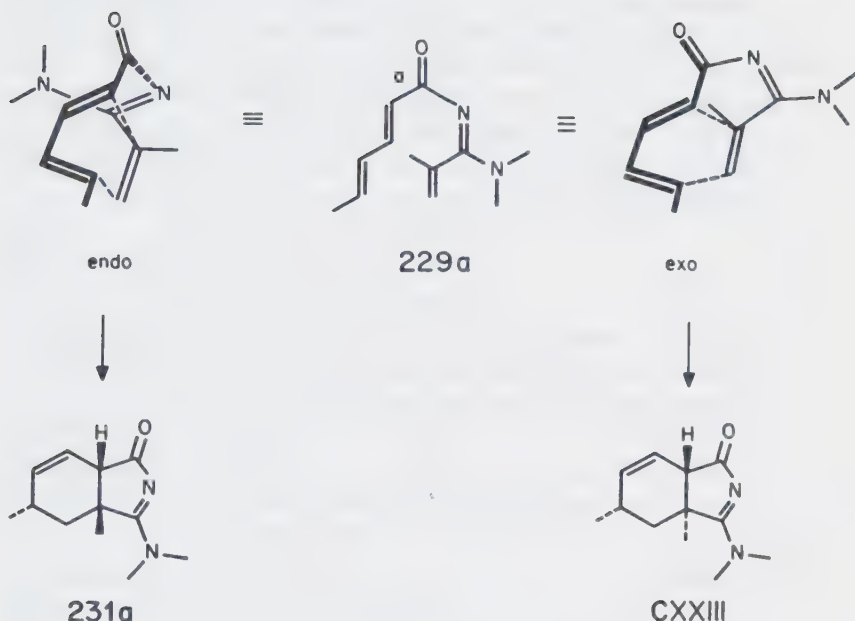
es sich dabei um das stabilere Isomere 231a handeln (vgl. [215b]).



Im ^{13}C -NMR.-Spektrum des Rohproduktes (nicht umkristallisiertes Material) treten nur die Signale eines einzigen Diastereomeren auf, nämlich diejenigen von 231a. Die Uebergangszustände der intramolekularen [4+2]-Cycloaddition, die zu den Isomeren 231a bzw. CXXIII führen würden, sind in Schema 108 wiedergegeben. Aufgrund von Betrachtungen an Dreiding-Modellen fällt es schwer, einen der beiden Uebergangszustände (endo oder exo; vgl. dazu z.B. [216]) zu bevorzugen. In beiden Fällen wird die π -Ueberlappung des kreuzkonjugierten Systems in 229a durch Verdrillung um die Bindung a zum Teil aufgehoben; die Konjugation des N^2 -Acylamidinteiles bleibt erhalten. Auch sterische Faktoren sind in den beiden Uebergangszuständen vergleichbar. Bei kinetisch kontrollierter Produktbildung müssten somit die Isomeren CXXIII und 231a in vergleichbaren Mengen gebildet werden. Die beim Fehlen dominierender Faktoren im allgemeinen beobachtete Bevorzugung des endo-Uebergangszustandes bei Diels-Alder-Reaktionen reicht für die Erklärung der ausschliesslichen Bildung des cis-Isomeren 231a wahrscheinlich nicht aus. Offenbar läuft aber - unter den gewählten Reaktionsbedingungen - die Cycloaddition zum thermodynamisch kontrollierten Produkt ab.

Dieser Befund könnte mit der Reversibilität von Diels-Alder-Reaktionen erklärt werden: Primär gebildetes CXXIII stünde bei 170° via Retro-Diels-Alder-Reaktion mit 229a im Gleich-

Schema 108



gewicht, welches dann zum thermodynamisch stabileren 231a abreagieren würde ⁸⁴⁾.

84) Epimerisierung an C(7a) in CXXIII (Keto-Enol-Tautomerie, vgl. [215]) führt nicht zu 231a, sondern zu CXXV; somit kann die Einheitlichkeit des Produktes nicht mit dieser Sekundärreaktion erklärt werden. Andererseits liegt das Ausgangsmaterial 229a als (2'E,4'E)/(2'E,4'Z)-Isomeren-gemisch vor (ca. 80:20). Aus dem (E,Z)-Isomeren wäre via den endo-Uebergangszustand das Isomere CXXV, via den exo-Uebergangszustand das Isomere CXXVI zu erwarten, die aber beide nicht aufgefunden werden. Nicht auszuschliessen ist eine bei 170° verlaufende Umwandlung des (2'E,4'Z)-Acylamidins in das (2'E,4'E)-Isomere via vinyloge Keto-Enol-Tautomerie.

Einer Erklärung bedarf noch die Differenz der chemischen Verschiebungen der beiden H-C(4) von 2,28 und 1,32 ppm. Das pseudo-äquatoriale H-C(4) von 231a liegt deutlich mehr in der Ebene des konjugierten π -Systems als das pseudoaxiale H-C(4), welches sich über dieser Ebene befindet. Damit ist die Verschiebung des pseudo-äquatorialen H-C(4) nach tiefem Feld erklärbar, während H-C(4)_{ax} bei einer für Methylenprotonen üblichen chemischen Verschiebung absorbiert.

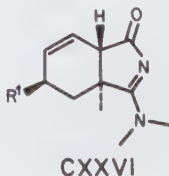
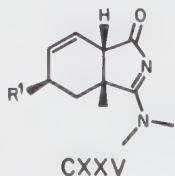
In der in Schema 107 skizzierten Reaktionssequenz kann sowohl das 3-Amino-2H-azirin als auch das Säurechlorid variiert werden. Die der Verbindung 231a entsprechenden Tetrahydro-1H-isoindol-Derivate 231b-d werden durch Thermolyse der N²-Acylacrylamidine 229b-d in Ausbeuten von 63-70% erhalten.

Derivate des 3a,4,5,7a-Tetrahydro-1H-isoindols sind bisher noch nicht beschrieben worden. Sie sind nun durch die voranstehende Synthese jedoch einfach zugänglich.

5.5. Umsetzungen mit Metallkomplexen und -salzen

Wie in den vorangehenden Kapiteln gezeigt, reagieren sowohl 3-Amino-2H-azirine als auch 3-Phenyl-2H-azirine mit einer Reihe von Elektrophilen, wobei das Ringstickstoffatom des Azirins als Nucleophil wirkt. Es ist deshalb nicht verwunderlich, dass in jüngster Zeit auch Umsetzungen mit Metallsalzen und -komplexen, d.h. mit Lewis-Säuren, auf Interesse gestossen sind [217-222]. Dabei werden Dimerisierungsprodukte

zu 84)

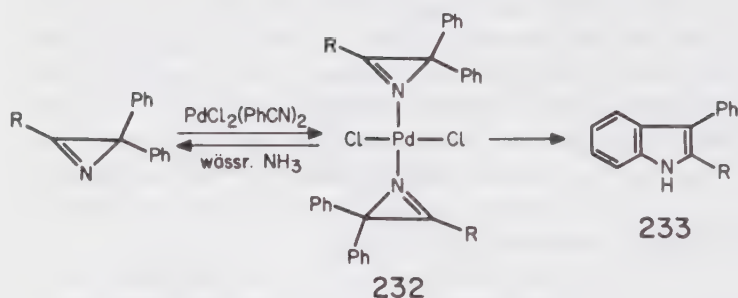


der 2H-Azirine [217], intramolekulare Ringschlussreaktionen [217b, e] [218] [219] [222] und im Falle der Reaktionen mit Eisencarbonylen die Bildung von Eisencarbonylkomplexen beobachtet [217b, d, e] [220]. Dieisenenneacarbonyl und Molybdänhexacarbonyl haben sich auch als wirksame Katalysatoren für Kupplungsreaktionen bzw. intermolekulare Cycloadditionen von 2H-Azirinen und Acetylenen erwiesen [220] [221], wobei im ersten Fall die Dieisen-hexacarbonylkomplexe der Kupplungsprodukte, im zweiten dagegen die nicht komplexierten Cycloaddukte isoliert werden.

Im Zusammenhang mit den im folgenden zu beschreibenden Reaktionen ist die vor kurzem publizierte [219] Palladium(II)-katalysierte Umwandlung von 2,2-Diphenyl-2H-azirinen in Indole (233, Schema 109) von Interesse. Diese Isomerisierung, die für $R = CH_3$ in Decalin rein thermisch bei 170° mit einer Halbwertszeit von 53 Min. verläuft, weist in Benzol bei 30° in Gegenwart von 0,05 Moläquiv. Dichlor-bis-benzonitril-palladium(II) eine Halbwertszeit von 360 Min. auf [219]. Als Zwischenprodukte können Palladium(II)-Komplexe isoliert werden, denen die Struktur 232 zugeschrieben wird. Bei der Behandlung dieser Komplexe 232 mit wässrigem Ammoniak werden die entsprechenden 2H-Azirine wieder freigesetzt. Kürzlich ist nun von Hassner et al. [223] die Synthese und Struktur einer Reihe dieser Palladium(II)-Komplexe publiziert worden. Die Struktur des Dichlor-bis[3-(4-tolyl)-2H-azirin]palladiums(II) - die vier Liganden um das planare Palladium weisen trans-Konfiguration auf - ist durch eine Röntgen-Kristallstrukturanalyse gesichert [223].

Im Rahmen der Untersuchungen zur Reaktivität von 3-Dialkyl-amino-2H-azirinen (1) interessierte auch das Reaktionsverhalten in Gegenwart von Lewisäuren. Die Umsetzung von 3-Dimethyl-amino-2,2-dimethyl-2H-azirin (1e) mit 0,5 Moläquiv. Zinkbromid in einem (1:1)-Gemisch von Acetonitril/Methylenchlorid bei Raumtemperatur liefert nach Abdampfen des Lösungsmittels und Um-

Schema 109



kristallisation aus Aceton/Aether einen farblosen Festkörper vom Smp. $92,5-94,5^\circ$ [224]. Aufgrund der Elementaranalyse handelt es sich dabei um einen (2:1)-Komplex 234a des 2H-Azirins 1e und Zinkbromid. Im IR.-Spektrum (CHCl_3) weist der Komplex bei 1804 cm^{-1} eine intensive $\nu(\text{C}=\text{N})$ -Bande auf, die in KBr als Doppelbande bei 1826 und 1801 cm^{-1} erscheint. Weitere charakteristische Banden treten in CHCl_3 bei 1438 , 1417 , 1378 , 1329 , 1126 , 1068 , 1002 und 887 cm^{-1} auf. Im ^1H -NMR.-Spektrum (CDCl_3) absorbieren die C-Methylgruppen als Singulett bei $1,52\text{ ppm}$ und die $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppen als zwei Singulette bei $3,30$ und $3,15\text{ ppm}$; das protonenentkoppelte ^{13}C -NMR.-Spektrum (CDCl_3) weist Signale bei $163,6$ (C(3)), $43,8$ (C(2)), $39,8$ und $38,3$ ($(\text{CH}_3)_2\text{N}$) und $24,0\text{ ppm}$ ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$) auf ^{85).}

Diese Daten stimmen sehr gut mit den Werten überein, die von Hassner et al. für den Palladium(II)-Komplex des 3-Amino-2H-

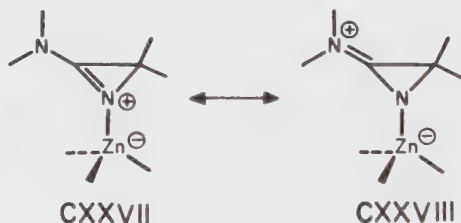
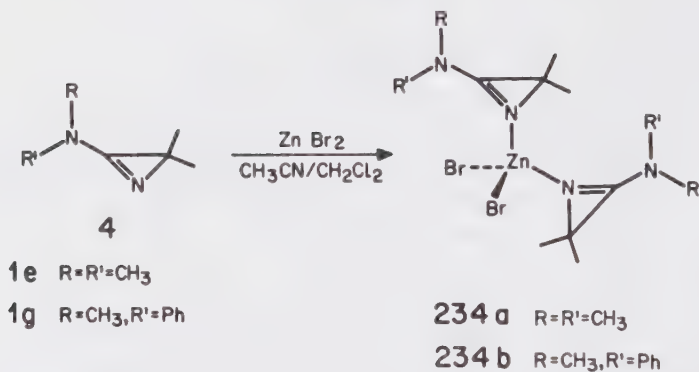
- 85) Zum Vergleich sind hier noch einmal die spektralen Daten des Aminoazirins 1e, d.h. des freien Liganden angegeben: IR. (CHCl_3): 1768 (C=N), 1451 , 1432 , 1410 , 1372 , 1326 , 1240 , 1203 , 1115 , 1065 , 996 und 878 ; ^1H -NMR. (CDCl_3): $2,95$ (s, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), $1,31$ (s, $(\text{CH}_3)_2\text{C}$); ^{13}C -NMR. (CDCl_3): $167,7$ (C(3)), $39,7$ (C(2)), $37,5$ (breit, $(\text{CH}_3)_2\text{N}$), $25,0$ ($(\text{CH}_3)_2\text{C}$).

azirins 1e publiziert wurden [223]. Am deutlichsten sind die Unterschiede zum freien Liganden 1e im IR.-Spektrum: Die (C=N)-Bande ist im Komplex um 34 cm^{-1} nach höheren Wellenzahlen verschoben, wie es für komplexierte Imine bekannt ist (vgl. die in [223] zitierte Literatur). Die Lage der C=N-Bande bei 1804 cm^{-1} zeigt auch, dass die Dreiringstruktur erhalten geblieben ist, da für entsprechende ungespannte Amidiniumsalze $\nu(\text{C}=\text{N})$ im Bereich von $1720\text{--}1630\text{ cm}^{-1}$ auftritt [225] (vgl. auch [109]). Die Nichtäquivalenz der Methylprotonen der $(\text{CH}_3)_2\text{N}$ -Gruppen im ^1H -NMR.-Spektrum weist auf eine erschwerte Rotation um die C(3),N-Bindung, d.h. einen wesentlichen Beitrag der mesomeren Grenzstruktur CXXVIII (Schema 110) hin. Erstaunlich gering sind die Differenzen der chemischen Verschiebungen in den ^{13}C -NMR.-Spektren des 2H-Azirins 1e und des Komplexes 234a; auch dies steht in guter Übereinstimmung mit den Palladium(II)-Komplexen von 3-Aryl-2H-azirinen [223].

Ein zu 234a analoger Komplex 234b (Smp. $149,8\text{--}151,7^\circ\text{C}$) wurde bei der Umsetzung von 3-(N-Methylanilino)-2,2-dimethyl-2H-azirin (1g) und Zinkbromid erhalten (Ausbeute 90%).

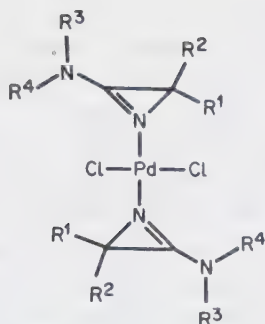
Wie schon seit langem bekannt ist, bilden Zinkhalogenide mit Aminen Komplexe des Typs $\text{ZnX}_2(\text{Amin})_2$ (vgl. z.B. [226]). Ihr tetraedrischer Bau ist seither durch Röntgen-Kristallstrukturanalysen mehrfach bewiesen worden, so z.B. für die Zinkchlorid-Komplexe von 1,10-Phenanthrolinen [227], Pyridinen [228], Imidazolen [229], 4-Methylanilin [230] usw. Wie anhand der Komplexe $\text{ZnX}_2(\text{Pyridin})_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ [228a], $\text{X} = \text{N}_3$ [231] oder $\text{X} = \text{NO}_3$ [232]) oder $\text{ZnX}_2(\gamma\text{-Picolin})_2$ ($\text{X} = \text{Cl}$ [228b] oder $\text{X} = \text{Br}$ [233]) gezeigt wurde, ist die Struktur von $\text{ZnX}_2(\text{Amin})_2$ -Komplexen von der Art der Liganden weitgehend unabhängig. Aufgrund dieser Daten nehmen wir an, dass die hier beschriebenen $\text{ZnBr}_2(\text{Azirin})_2$ -Komplexe ebenfalls eine tetraedrische Struktur besitzen (Schema 110). Dass die Komplexbildung mit dem Zink über das sp^2 -hybridisierte Ringstickstoffatom der 3-Amino-2H-azirine 1 erfolgt, wird durch das ^1H -NMR.-Spektrum von 234a (nicht identische N-Methylgruppen), die Analogie zu Imidazol-Komplexen,

Schema 110



die über N(3) koordiniert sind [229] [234], und die Analogie zum Palladium(II)-Komplex von 1e [223] nahegelegt.

Der von Hassner et al. beschriebene (2:1)-Komplex 232a aus 1e und $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ konnte bei der Nacharbeitung in weit höherer Ausbeute (bis 80%) als in [223] angegeben erhalten werden. In ungefähr gleicher Ausbeute resultiert derselbe Komplex (identische IR-, NMR- und Massen-Spektren) auch bei der Umsetzung von 1e und Palladium(II)chlorid (Molverhältnis 2:1) in Acetonitril bei Raumtemperatur [235]. Damit kann die Verwendung des relativ teuren Komplexes $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ als Reagens umgangen werden. Die analogen Palladiumkomplexe 232b-d können ebenfalls durch direkte Reaktion der entspre-



232 a $R^1-R^4=CH_3$

232 b $R^1=Ph, R^2=C_2H_5, R^3, R^4=CH_3$

232 c $R^1-R^3=CH_3, R^4=Ph$

232 d $R^1=CON(CH_3)_2, R^2=OPh, R^3, R^4=CH_3$

chenden 3-Amino-2H-azirine mit Palladium(II)chlorid in Acetonitril in Ausbeuten von 50-80% erhalten werden. Alle diese Komplexe, die als rote bis orange Kristalle anfallen, sind bemerkenswert stabil. Sie können aus verschiedenen Lösungsmitteln umkristallisiert und bei Raumtemperatur und unter Luftzutritt während Tagen unverändert aufbewahrt werden.

Weitere Versuche sollen einerseits zeigen, ob diese einfache Herstellung von Azirin-Metallkomplexen auch auf weitere Metallsalze ausdehnbar ist, andererseits könnten diese Komplexe Ausgangsmaterialien für weitere "Azirin-Reaktionen" darstellen.

6. Photochemische Reaktionen von 3-Amino-2H-azirinen

Alle in den Kapiteln 4 und 5 beschriebenen Reaktionen der 3-Amino-2H-azirine 1 - mit Ausnahme der Komplexbildung mit Metallsalzen - verlaufen unter Oeffnung des dreigliedrigen Ringes. Dabei wird je nach Reagens die N(1),C(2)-Einfach- oder aber die N(1),C(3)-Doppelbindung von 1 gespalten. Die einzigen bisher bekannten Reaktionen, die unter Spaltung der

C(2),C(3)-Bindung verlaufen, nämlich die photochemische "2-Acylazirin-Oxazol-Umlagerung" [53] (Schema 8) und die Thermolyse zu 2-Aza-1,3-butadienen [59] (Schema 9), sind in Kapitel 3 erwähnt.

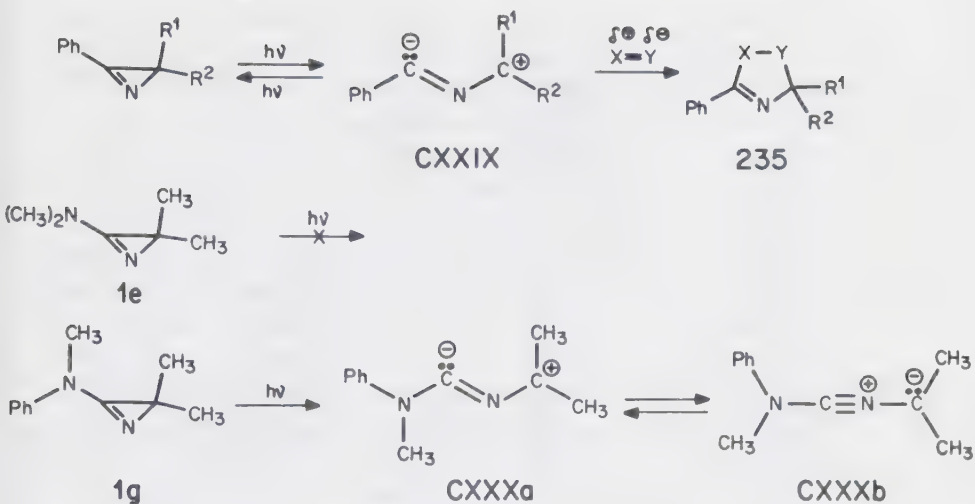
Bei den gut untersuchten 3-Phenyl-2H-azirinen hat sich die Photolyse mit Licht der Wellenlänge 254-310 nm als einfacher Weg zur Ringöffnung zwischen C(2) und C(3) erwiesen [25] [26] (vgl. auch [22] [23]). Den dabei gebildeten reaktiven Zwischenprodukten CXXIX wird die Struktur von 1,3-Dipolen, nämlich Benzonitril-methyliden, zugeschrieben. Diese Dipole sind bei Temperaturen $< -170^{\circ}$ in Kohlenwasserstoff- oder Aether/Pentan/Aethanol-Matrizen stabil [28-30] ⁸⁶⁾. Bei Temperaturen $> -170^{\circ}$ (Erweichen der Matrizen) lassen sich die photochemisch erzeugten Benzonitril-methylide mit einer Vielzahl von Dipolarophilen (C=C, C $\equiv$ C, C=N, C $\equiv$ N, C=O-Bindungen) abfangen, wodurch in guten bis sehr guten Ausbeuten zum Teil neuartige, fünfgliedrige Heterocyclen vom Typ 235 synthetisiert werden können [25] [26] (Schemata 2 und 111). Der beobachteten Regioselektivität der 1,3-dipolaren Cycloadditionen wird am besten die Struktur CXXIX der Benzonitril-methylide gerecht ⁸⁷⁾.

Da neben 3-Phenyl- auch 3-Alkyl-2H-azirine photolytisch Nitril-methylide bilden [237], konnte erwartet werden, dass sich dieser Ringöffnungstyp auch auf 3-Amino-2H-azirine vom Typ 1 übertragen lässt. Bestrahlungsversuche mit dem "Standardvertreter" 1e der Aminoazirine, dessen UV.-Spektren oberhalb 220 nm, nur schwache Endabsorption zeigt, verliefen auch bei Verwendung einer Hg-Niederdrucklampe (λ (Emiss.) = 254 nm)

86) Bei der Bestrahlung der Benzonitril-methylide CXXIX in der Matrix mit Licht der Wellenlänge 345 nm werden die 2H-Azirine zurückgebildet [28] [29].

87) Zur Problematik der Geometrie des reaktiven Zwischenproduktes bei der Photolyse von 2H-Azirinen vgl. [26] [236].

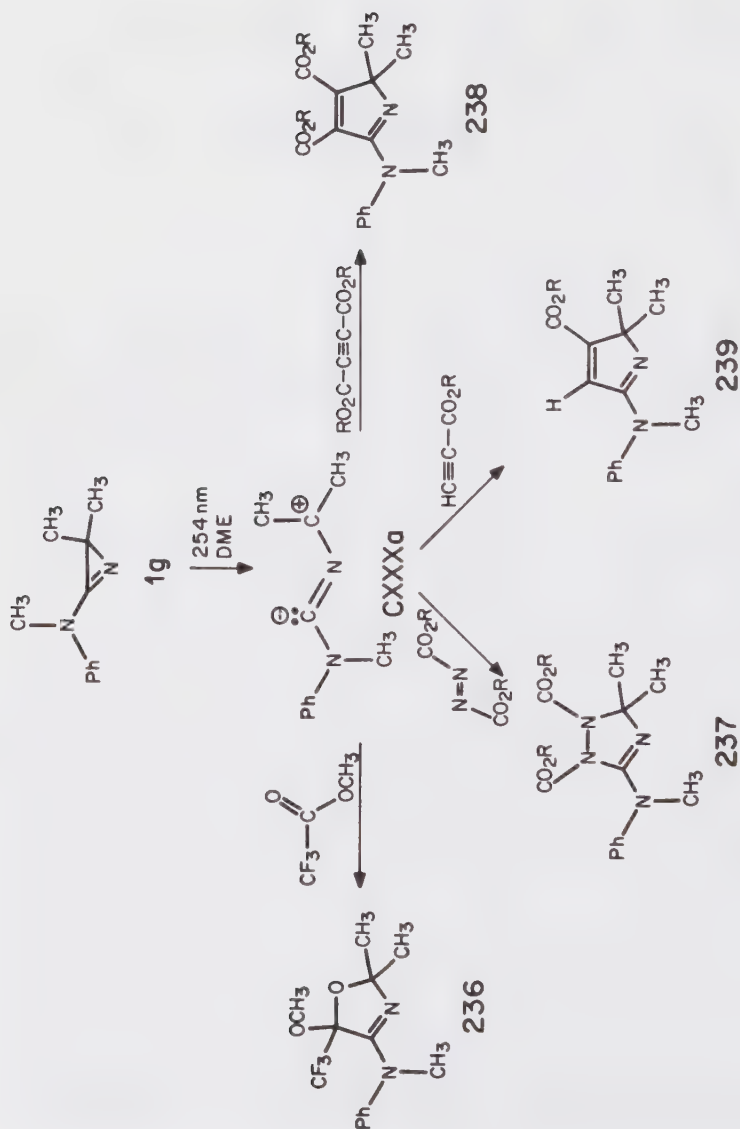
Schema 111



negativ. Mehr Erfolg versprach das N-Phenyl-substituierte Aminoazirin 1g (siehe Fussnote 69), das im UV.-Spektrum (EtOH) ein Absorptionsmaximum bei 252 nm (17000) aufweist.

Bestrahlung von 1g in Dimethoxyäthan mit Licht der Wellenlänge 254 nm in Gegenwart eines Dipolarophils liefert tatsächlich die entsprechenden fünfgliedrigen Heterocyclen in präparativen Ausbeuten von 40-60% [39]. Einige Beispiele sind in Schema 112 zusammengestellt. Obwohl der 1,3-Dipol CXXX auch bei Tieftemperaturbestrahlungen bis jetzt nicht direkt nachgewiesen werden konnte, darf die Entstehung der Abfangprodukte 236-239 als Beweis für seine intermediäre Bildung betrachtet werden.

Die Strukturen der Cycloaddukte folgen aus den Elementaranalysen und dem Vergleich der spektralen Daten mit denjenigen der entsprechenden 3-Phenyl-2H-azirin-Addukte (vgl. die in [26] zitierte Literatur). Besonders aussagekräftig sind wiederum die ¹³C-NMR.-Spektren. Im Falle des 3-Oxazolins 236 und des 2H-Pyrrols 239 ist mit ihrer Hilfe die Regiospezi-

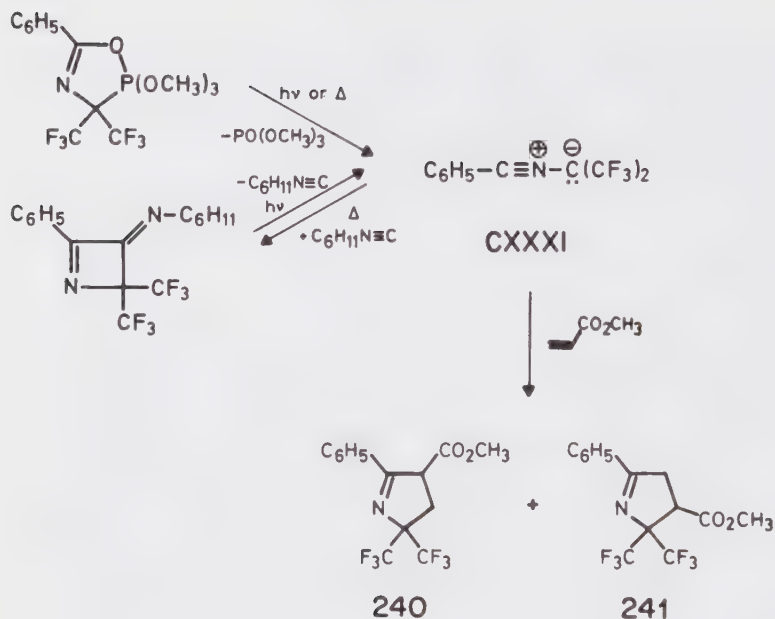


fität der Cycloaddition ersichtlich (vgl. dazu [30] [238]).

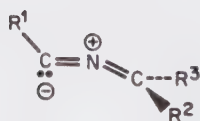
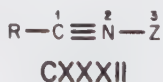
Es ist bemerkenswert, dass die photochemisch induzierte Cycloaddition von 1e und Trifluoressigsäuremethylester bzw. Propiolsäureäthylester regiospezifisch verläuft und zwar mit der gleichen Orientierung, wie sie schon früher für 3-Phenyl-2H-azirine beobachtet wurde [26]. Wie schon erwähnt, wird diese Regiospezifität der Addition am besten mit der Struktur CXXXa für die dipolare Spezies erklärt. Dieser Befund ist insofern erstaunlich als erwartet werden konnte, dass die Einführung einer Dimethylaminogruppe am Nitril-C-Atom des Nitrilmethylids eine Destabilisierung der negativen Ladung auf diesem Atom bewirkt. Allerdings ist von den bei der Photolyse von 3-Aryl-2,2-dimethyl-2H-azirinen gebildeten Benzonitril-isopropyliden bekannt, dass das Verhältnis der regioisomeren Cycloaddukte mit α -Methacrylsäure-methylester unabhängig vom para-Substituenten (OCH_3 , H, F) immer 93:7 beträgt. Das Hauptprodukt resultiert dabei aus dem in Schema 111 skizzierten, zum 1-Pyrrolin vom Typ 235 führenden Additionsmodus. Auch hier scheinen elektronische Substituenteneinflüsse auf die Polarität des intermediären Dipols keinen wesentlichen Einfluss auszuüben. Andererseits ist von Burger et al. [239] berichtet worden, dass thermisch oder photochemisch generiertes Benzonitrilhexafluor-isopropylid (CXXXI) mit Acrylsäuremethylester bevorzugt das 1-Pyrrolin 240 (Schema 113) bildet, d.h. das intermediäre Nitrilylid CXXXI reagiert - verglichen mit Benzonitril-isopropylid - bevorzugt mit umgekehrter "Polarität" (der Formel CXXXI entsprechend). Auch im Falle der Addition von Nitrilhexafluoroisopropyliden mit Phenylacetylen werden beide regioisomeren Cycloaddukte erhalten [240]; die Additionen mit Benzonitril und Benzaldehyd verlaufen regiospezifisch unter Bildung von 4H-Imidazolen bzw. 2-Oxazolinen, d.h. der zu 240 korrespondierenden Addukte [241].

In neuerer Zeit durchgeführte ab initio Berechnungen von Nitrilyliden [236c, d] lassen die gewinkelte Allenylanion-Geo-

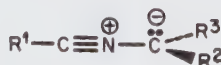
Schema 113



metrie CXXXIIa um ca. 46 kJ/mol stabiler erscheinen als die planare Propargylanion-Geometrie CXXXIIb. Beim Uebergang von Nitrilyliden zu Nitrilimin (CXXXII, $Z = \text{NR}'$) bzw. Nitriloxiden (CXXXII, $Z = \text{O}$), d.h. bei der Erhöhung der Elektrone-



CXXXIIa



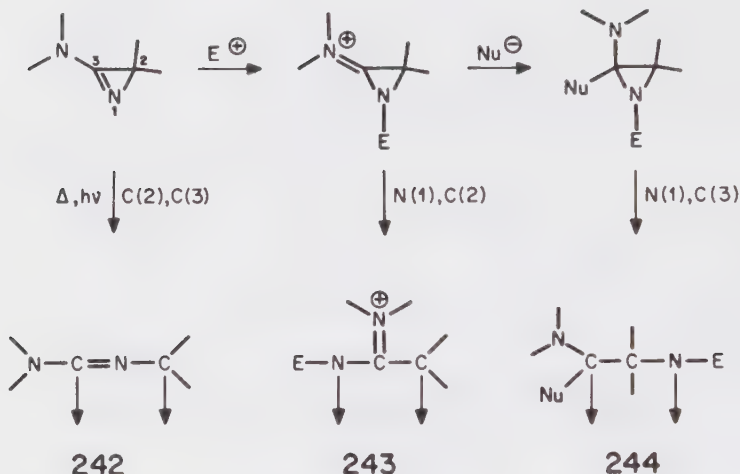
CXXXIIb

gativität des Z-Terminus, wird die planare Geometrie vom Typ CXXXIIb relativ zur gewinkelten vom Typ CXXXIIa stabilisiert. Eine Ausflachung von Nitrilyliden in Richtung zur Propargylanion-Geometrie CXXXIIb bewirken auch elektronegative Substituenten wie z.B. CF_3 oder CN an C(3), während die Allenylanion-Struktur CXXXIIa durch Donatoren an C(3) begünstigt wird. Nach den Berechnungen von Houk wird andererseits die Struktur des Nitrilylids durch jeden Substituenten an C(1) ausgeflacht, gleichgültig ob es sich um einen Akzeptor (CHO, CN) oder Donator (CH_3) handelt. Leider ist jedoch das Nitrilylid CXXX mit einer Aminogruppe an C(1) noch nicht berechnet worden. Wird von der Regiospezifität der Addition von CXXX mit Propiolsäuremethylester oder Trifluoressigsäuremethylester (Schema 112) auf die Geometrie des Nitrilylids geschlossen, kann dem reaktiven Zwischenprodukt eine zu CXXXIIa analoge Struktur mit dem nucleophilen Zentrum an C(1) zugeschrieben werden.

7. Zusammenfassung

In der Einleitung wurde als Bedingung für eine breite Anwendbarkeit von 3-Amino-2H-azirinen in der organischen Synthese die selektive Spaltbarkeit der drei Azirinbindungen, nämlich der C,N-Einfach-, der C,N-Doppel- und der C,C-Bindung, gefordert. Aus den in den Kapiteln 3-6 beschriebenen Reaktionsbeispielen geht hervor, dass die 3-Amino-2H-azirine 1 unter bestimmten Reaktionsbedingungen tatsächlich selektive Ringöffnungen eingehen. Die drei Spaltungstypen lassen sich wie folgt zusammenfassen (Schema 114). Thermolyse und Photolyse von 1 führt zur Spaltung der C(2),C(3)-Bindung. Mit Elektrophilen reagiert das Dreiring-Amidin unter Bildung von Iminium-aziridinen CXXXIII, die in Abwesenheit von Nucleophilen eine Spaltung der N(1),C(2)-Einfachbindung eingehen, während in Gegenwart genügend guter Nucleophile Aziridine CXXXIV

Schema 114



entstehen, die eine Ringöffnung zwischen den Atomen der ursprünglichen $N(1), C(3)$ -Doppelbindung erleiden. Bei diesen Ringöffnungen werden formal die in Schema 114 angegebenen Atomsequenzen als Synthesebausteine bereitgestellt, die in vielen Fällen für die Synthese heterocyclischer Verbindungen eingesetzt werden können.

Das erst anhand einiger weniger Beispiele demonstrierte Prinzip, wonach das Aminoazirin 1 mit einem bifunktionellen Reagens im ersten Reaktionsschritt zu einer offenkettigen Verbindung führt, die in der Folge cyclisiert werden kann (vgl. Kapitel 4), kann wahrscheinlich in Zukunft zu einem vielseitigen Zugang zu neuen Heterocyclen ausgebaut werden.

Bemerkungen zu den spektralen Daten und Verzeichnis von
Abkürzungen

Bei den im Text angegebenen UV.-Daten handelt es sich um Absorptionsmaxima ($\lambda_{\max}$ (ξ)), bei den IR.-Daten um intensive Banden (cm^{-1}), die zur Charakterisierung der Struktur dienen. Die chemischen Verschiebungen der Signale in den ^1H - und ^{13}C -NMR.-Spektren sind in ppm angegeben, bezogen auf internes TMS = 0 ppm. Aus den Massenspektren (70 eV) werden nur die zur Charakterisierung verwendeten Pike (m/z) aufgeführt; die Elementaranalysen aller Verbindungen stimmen auf $\pm 0,3\%$ mit den berechneten Werten überein.

Weitere Abkürzungen: amu = atomic mass unit, DMSO = Dimethylsulfoxid, DMF = Dimethylformamid.

Dank

Ich danke allen, die durch ihre Unterstützung zum Gelingen der vorliegenden Arbeit beigetragen haben, herzlich für ihre Hilfe. Besonderer Dank gebührt den im Literaturverzeichnis erwähnten Kollegen und Mitarbeitern, die mit unermüdlichem Einsatz die oft mühsame Arbeit im Labor erfolgreich bewältigt und die hier wiedergegebenen Ergebnisse erarbeitet haben. Ganz besonders danken möchte ich Herrn S. Chaloupka für seine begeisterte und kompromisslose Mitarbeit.

Literaturverzeichnis

- [1] V. Meyer, Liebigs Ann. Chem. 180, 192 (1876).
- [2] A. v. Baeyer, Ber. deutsch. chem. Ges. 18, 2277 (1885).
- [3] L.F. Fieser & M. Fieser, "Organische Chemie", Verlag Chemie, Weinheim 1965, S. 674; R.T. Morrison & R.N. Boyd, "Lehrbuch der Organischen Chemie", Verlag Chemie, Weinheim 1974, S. 322.
- [4] A. Greenberg & J.F. Liebman, "Strained Organic Molecules", Vol. 38 der Serie "Organic Chemistry" (A.T. Blomquist, Editor), Academic Press, New York 1978; L.N. Ferguson & D.R. Paulson, "Highlights of Alicyclic Chemistry", Vol. 2, Franklin Publ. Company, Palisade 1977; W.A. Lathan, L. Random, P.C. Hariharan, W.J. Hehre & J.A. Pople, Topics in Current Chemistry 40, 1 (1973); L.N. Ferguson, J. chem. Educ. 47, 46 (1970).
- [5] D.R. Marshall in "Heterocyclic Compounds" (K. Schofield, Editor), Serie 1, Vol. 4, Butterworths, London 1973, S. 1; A.I. Meyers, "Heterocycles in Organic Synthesis", J. Wiley & Sons, New York 1974; H.C. van der Plas, "Ring Transformations of Heterocycles", Vol. 1, Academic Press, London 1973.
- [6] N.R. Bretoniere & G.W. Griffin in "Organic Photochemistry" (O.L. Chapman, Editor), Vol. 3, M. Dekker Inc., New York 1973, S. 115; G.W. Griffin & A. Padwa in "Photochemistry of Heterocyclic Compounds" (O. Buchardt, Editor), J. Wiley & Sons, New York 1976, S. 41.
- [7] L.N. Ferguson, "Highlights of Alicyclic Chemistry", Vol. 1, Franklin Publ. Company, Palisade 1973; C.H. de Puy, Topics

- in Current Chemistry 40, 73 (1973); D. Wendisch in "Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl" (E. Müller, Editor), Band IV/3, G. Thieme, Stuttgart 1971.
- [8] G. Teutsch & R. Bucourt, Chem. Commun. 1974, 763; N.J. Turro, Acc. chem. Res. 2, 25 (1969).
- [9] R. West, Acc. chem. Res. 3, 130 (1970); R. Breslow, J. Amer. chem. Soc. 92, 984 (1970); R. Breslow & K. Balasubramanian, ibid. 91, 5183 (1969); R. Breslow, Chemistry in Britain 4, 100 (1968); G.L. Closs in "Adv. in Alicyclic Chemistry" (H. Hart & G.J. Karabatsos, Editors), Academic Press, New York 1966, S. 53; A.W. Krebs, Angew. Chem. 77, 10 (1965).
- [10] Th. Eicher & J.L. Weber, Topics in Current Chemistry 57, 1 (1975); K.T. Potts & J.S. Baum, Chem. Rev. 74, 189 (1974).
- [11] R.M. Kellogg, Tetrahedron 32, 2165 (1976); C.R. Johnson, Acc. chem. Res. 6, 341 (1973); A. Padwa, Int. J. Sulfur Chemistry B, 7, 331 (1973); R. Livingstone in "Rodd's Chemistry of Carbon Compounds", Vol. 4, Part A, Elsevier, Amsterdam 1973, S. 1; J. Buddrus, Angew. Chem. 84, 1173 (1972).
- [12] G. L'abbé, J.-P. Dekerk & S. Toppet, Tetrahedron Letters 1979, 1819; W. Adam, J.-C. Liu & O. Rodriquez, J. org. Chemistry 38, 2269 (1973); O.L. Chapman, P.W. Wojtkowski, W. Adam, O. Rodriquez & A. Rucktäschel, J. Amer. chem. Soc. 94, 1365 (1972).
- [13] O.P. Strausz, R.K. Gosavi, A.S. Denes & I.G. Csizmadia, J. Amer. chem. Soc. 98, 4784 (1976); L.A. Carpino & H.W. Chen, ibid. 93, 785 (1971); D.E. Thornton, R.K. Gosavi & O.P. Strausz, ibid. 92, 1768 (1970).

- [14] R.N. Castle & M. Tišler, Lectures in Heterocyclic Chemistry, Vol. 3, Suppl. Issue of J. heterocycl. Chemistry 1976, S. s-1; H.W. Heine in "Mechanisms of Molecular Migrations" (B.S. Thyagarajan, Editor), Vol. 3, Wiley-Interscience, New York 1971, S. 145; O.C. Dermer & G.E. Ham, "Ethylenimine and other Aziridines", Academic Press, New York 1969.
- [15] H.E. Baumgarten, D.G. McMahan, V.J. Elia, B.I. Gold, V.W. Day & R.O. Day, J. org. Chemistry 41, 3798 (1976); H. Quast & E. Schmitt, Angew. Chem. 82, 395 (1970); I. Lengyel & J.C. Sheehan, Angew. Chem. 80, 27 (1968).
- [16] F.W. Fowler, Adv. heterocycl. Chemistry 13, 45 (1971).
- [17] H. Heimgartner, Chimia 33, 111 (1979).
- [18] T.L. Gilchrist, G.E. Gymer & C.W. Rees, Chem. Commun. 1971, 1519; D.J. Anderson, T.L. Gilchrist & C.W. Rees, ibid. 1969, 147.
- [19] H. Häkli, M. Mintas & A. Mannschreck, Chem. Ber. 112, 2028 (1979); H. Quast & F. Kees, Angew. Chem. 86, 816 (1974); E. Schmitz, "Dreiringe mit zwei Heteroatomen", Springer-Verlag, Berlin 1967; Angew. Chem. 76, 197 (1964).
- [20] a) G.L'abbé, Bull. Soc. chim. France 1975, 1127; b) G. L'abbé, G. Verhelst, C.-C. You & S. Toppet, J. org. Chemistry 40, 1728 (1975); c) H. Quast & E. Schmitt, Chem. Ber. 103, 1234 (1970).
- [21] M. Regitz, "Diazoalkane", G. Thieme, Stuttgart 1977; B.M. Jennings & M.T.H. Liu, J. Amer. chem. Soc. 98, 6416 (1976); H. Yoshida, H. Taketani, T. Ogata & S. Inokawa, Bull. chem. Soc. Japan, 49, 3124 (1976); E. Ha-

selbach, E. Heilbronner, A. Mannschreck & W. Seitz,
Angew. Chem. 82, 879 (1970).

- [22] D.J. Anderson & A. Hassner, *Synthesis* 1975, 438.
- [23] V. Nair & K.H. Kim, *Heterocycles* 7, 353 (1977).
- [24] H. Taniguchi, K. Isomura & T. Tanaka, *Heterocycles* 6, 1563 (1977).
- [25] A. Padwa, *Acc. chem. Res.* 9, 371 (1976); *Chem. Rev.* 77, 37 (1977).
- [26] P. Gilgen, H. Heimgartner, H. Schmid & H.-J. Hansen, *Heterocycles* 6, 143 (1977).
- [27] J.Y. Vanderhoek & P.A. Cerutti in "Methoden der Organischen Chemie, Houben-Weyl", Vol. IV/5b, G. Thieme, Stuttgart 1975, S. 1104.
- [28] W. Sieber, P. Gilgen, S. Chaloupka, H.-J. Hansen & H. Schmid, *Helv.* 56, 1679 (1973).
- [29] A. Orahovats, H. Heimgartner, H. Schmid & W. Heinzelmann, *Helv.* 58, 2662 (1975).
- [30] U. Gerber, H. Heimgartner, H. Schmid & W. Heinzelmann, *Helv.* 60, 687 (1977).
- [31] H. Bader & H.-J. Hansen, *Helv.* 61, 286 (1978).
- [32] A. Hassner & F.W. Fowler, *J. Amer. chem. Soc.* 90, 2869 (1968).
- [33] D.J. Anderson & A. Hassner, *J. Amer. chem. Soc.* 93, 4339

(1971); J. org. Chemistry 39, 3070 (1974); A. Hassner & D.J. Anderson, J. Amer. chem. Soc. 94, 8255 (1972); V. Nair, J. org. Chemistry 37, 802 (1972); siehe auch [22] S. 486.

[34] A. Huwiler, Dissertation Universität Fribourg 1977.

[35] M. Rens & L. Ghosez, Tetrahedron Letters 1970, 3765.

[36] L. Ghosez & J. Marchand-Brynaert in "Iminium Salts in Organic Chemistry" (H. Böhme & H.G. Viehe, Editors), Vol. 9, Part I der Serie "Adv. in Organic Chemistry" (E.C. Taylor, Editor), Wiley-Interscience, New York 1976, S. 421.

[37] S.W. Benson, "Thermochemical Kinetics", 2nd Edition, J. Wiley & Sons, New York 1976, S. 273.

[38] Siehe [37], S. 279.

[39] K. Dietliker, geplante Dissertation Universität Zürich.

[40] G.J. de Voghel, T.L. Eggerichs, B. Clamot & H.G. Viehe, Chimia 30, 191 (1976).

[41] T. Nishiwaki, Synthesis 1975, 20; vgl. auch M.I. Komentantov & R.R. Bekmukhametov, Khim. Geterotsikl. Soedin. 1975, 1292.

[42] K. Dietliker, P. Gilgen, H. Heimgartner & H. Schmid, Helv. 59, 2074 (1976).

[43] H. Neunhoeffer & H. Ohl, Chem. Ber. 111, 299 (1978).

[44] J. Galloy, J.-P. Putzeys, G. Germain, J.-P. Declercq & M. van Meerssche, Acta crystallogr. B30, 2462 (1974).

- [45] H. Günzler & H. Böck, "IR-Spektroskopie", Verlag Chemie, Weinheim 1975, S. 218.
- [46] K. Isomura, H. Taniguchi, M. Mishima, M. Fujio & Y. Tsuno, Org. magn. Res. 9, 559 (1977).
- [47] J. Lukáč & H. Heimgartner, Helv. 62, 1236 (1979); J. Lukáč, Dissertation Universität Zürich 1979.
- [48] P. Hoet, Dissertation Université Catholique de Louvain 1975.
- [49] H.-J. Hansen, Privatmitteilung.
- [50] E. Schaumann, E. Kausch & W. Walter, Chem. Ber. 108, 2500 (1975).
- [51] U. Widmer, H. Heimgartner & H. Schmid, Helv. 61, 815 (1978).
- [52] B.P. Chandrasekhar, U. Schmid, R. Schmid, H. Heimgartner & H. Schmid, Helv. 58, 1191 (1975).
- [53] K. Dietliker, W. Stegmann & H. Heimgartner, in Vorbereitung.
- [54] E. F. Ullman & B. Singh, J. Amer. chem. Soc. 88, 1844 (1966); B. Singh & E.F. Ullman, ibid. 89, 6911 (1967); B. Singh, A. Zweig & J.B. Gallivan, ibid. 94, 1199 (1972).
- [55] I.J. Turchi & M.J.S. Dewar, Chem. Rev. 75, 389 (1975).
- [56] A. Padwa & E. Chen, J. org. Chemistry 39, 1976 (1974); A. Padwa, E. Chen & A. Ku, J. Amer. chem. Soc. 97,

6484 (1975); J.P. Ferris & R.W. Trimmer, J. org. Chemistry 41, 13 (1976).

- [57] A. Lablache-Combier in "Photochemistry of Heterocyclic Compounds" (O. Buchardt, Editor), J. Wiley & Sons, New York 1976, S. 123.
- [58] K. Dietliker, H. Heimgartner & H. Schmid, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [59] A. Demoulin, H. Gorissen, A.-M. Hesbain-Frisque & L. Ghosez, J. Amer. chem. Soc. 97, 4409 (1975).
- [60] L.A. Wendling & R.G. Bergman, J. Amer. chem. Soc. 96, 308 (1974); J. org. Chemistry 41, 831 (1975).
- [61] P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Hoet & L. Ghosez, Tetrahedron 30, 3740 (1974).
- [62] S. Sato, H. Kato & M. Ohta, Bull. chem. Soc. Japan 40, 2938 (1967).
- [63] U. Widmer & H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [64] R. Huisgen, Acc. chem. Res. 10, 117, 199 (1977); Chimia 31, 13 (1977); D.N. Reinhoudt, Adv. heterocycl. Chemistry 21, 253 (1977); R. Huisgen, R. Schug & G. Steiner, Bull. Soc. chim. France 1976, 1813; R. Gompper, Angew. Chem. 81, 348 (1969).
- [65] B.P. Chandrasekhar, H. Heimgartner & H. Schmid, Helv. 60, 2270 (1977).
- [66] M. Kotake, "Constants of Organic Compounds", The Asakura Publ. Company, Tokyo 1963, S. 648.

- [67] S. Chaloupka & H. Heimgartner, *Chimia* 32, 332 (1978).
- [68] a) D. Obrecht, geplante Diplomarbeit Universität Zürich; b) S. Chaloupka & H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [69] R. Filler & Y.S. Rao, *Adv. heterocycl. Chemistry* 21, 175 (1977); H. Gotthardt, R. Huisgen & H.O. Bayer, *J. Amer. chem. Soc.* 92, 4340 (1970); W. Steglich, *Fortschr. chem. Forsch.* 12, 77 (1969); J.W. Cornforth in "The Chemistry of Penicillin" (H.T. Clarke, J.R. Johnson & R. Robinson, Editors), Princeton University Press, Princeton 1949, S. 778.
- [70] H. Link, *Helv.* 61, 2419 (1978).
- [71] B. Scholl, Diplomarbeit Universität Zürich 1977.
- [72] N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, H. Schmid & W.E. Oberhänsli, *Helv.* 59, 2194 (1976).
- [73] D.E. Nitecki, B. Halpern & J.W. Westley, *J. org. Chemistry* 33, 864 (1968); vgl. z.B. auch K.D. Kopple & H.G. Ghazarian, *ibid.* 33, 862 (1968).
- [74] a) P.J. Pearce & R.J.J. Simkins, *Canad. J. Chemistry* 46, 241 (1968); b) U.N. Dash & B. Nayak, *Austral. J. Chemistry* 28, 797 (1975).
- [75] G.J. Tiessens, *Rec. Trav. chim. Pays-Bas* 50, 112 (1931).
- [76] C.F. Bernasconi & H.-C. Wang, *J. Amer. chem. Soc.* 98, 6265 (1976); A.C. Knipe, J. Lound-Keast & N. Sridhar, *Chem. Commun.* 1976, 765
- [77] J. Vaes & Th. Zeegers-Huyskens, *Tetrahedron* 32, 2013 (1976); *Bull. Soc. chim. Belg.* 86, 255 (1977).

- [78] B.P. ChandraSekhar & H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [79] A. Guggisberg, B. Dabrowski, U. Kramer, C. Heidelberger, M. Hesse & H. Schmid, Helv. 61, 1039 (1978); A. Guggisberg, U. Kramer, C. Heidelberger, R. Charubala, E. Stephanou, M. Hesse & H. Schmid, *ibid.* 61, 1050 (1978).
- [80] R.C. Weast, "Handbook of Chemistry and Physics", 56th Edition, CRC-Press, Inc., Cleveland 1975, S.D-150.
- [81] S. Chaloupka, P. Vittorelli, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer & W.E. Oberhänsli, Helv. 60, 2476 (1977).
- [82] N.A. Lange, "Lange's Handbook of Chemistry", 10th Edition, McGraw Hill, New York 1976, S. 1212.
- [83] J.K. Wood, J. chem. Soc. 1906, 1831.
- [84] B. Scholl, J.H. Bieri & H. Heimgartner, Helv. 61, 3050 (1978).
- [85] H. Möhrle & S. Mayer, Tetrahedron Letters 1967, 5173.
- [86] I.T. Harrison & S. Harrison, "Compendium of Organic Synthetic Methods", Vol. 1 und 2, Wiley-Interscience, New York 1971/74, Section 102.
- [87] Chr. Reichardt, "Lösungsmittelleffekte in der organischen Chemie", Verlag Chemie, Weinheim 1973, S. 162.
- [88] S.K. Hasan & S.A. Abbas, Canad. J. Chemistry 53, 2450 (1975).

- [89] H.C. van der Plas, "Ring Transformations of Heterocycles", Vol. 2, Academic Press, London 1973, S. 265ff.
- [90] C.G. Overberger, J. Reichenthal & J.-P. Anselme, J. org. Chemistry 35, 138 (1970).
- [91] J.A. Moore & C.L. Habraken, J.org. Chemistry 30, 1889 (1965).
- [92] A.M. Felix & R.I. Fryer, J. heterocycl. Chemistry 5, 291 (1968).
- [93] J.A. Moore, F.J. Marascia, R.W. Medeiros & R.L. Wineholt, J. org. Chemistry 31, 34 (1966); O.S. Rothenberger & J.A. Moore, *ibid.* 37, 2796 (1972).
- [94] I.J. Pachter & J.L. Riebsomer, J. org. Chemistry 15, 909 (1950); vgl. z.B. auch J.P. Lavergne, P. Viallefont & J. Daunis, J. heterocycl. Chemistry 12, 1095 (1975).
- [95] H. Link, K. Bernauer, S. Chaloupka, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv.* 61, 2116 (1978).
- [96] U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid, P. Schönholzer, H. Link & K. Bernauer, *Helv.* 58, 2222 (1975).
- [97] a) J.A. Elvidge & A.P. Redman, J. chem. Soc. 1960, 1710; vgl. auch P. Sohár, *Acta chim. Acad. Sci. Hung.* 40, 317 (1964); b) N.R. Patel in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds" (A. Weissberger & E.C. Taylor, Editors), Vol. 27, J. Wiley & Sons, New York 1973, S. 445.
- [98] W. Asker, A.H. Harhash & N.A.L. Kassab, J. prakt. Chem. 313, 585 (1971); R. Jaquier, J.-M. Lacombe & G. Maury, *Bull. Soc. chim. France* 1971, 1040.

- [99] G.L. Kenyon & G.L. Rowley, J. Amer. chem. Soc. 93, 5552 (1971).
- [100] J.R. Piper, C.R. Springfellow, jr., R.D. Elliott & T.P. Johnston, J. med. Chemistry 14, 345 (1971).
- [101] a) K. Körmendy, P. Sohar & V. Volford, Chem. Abstr. 59, 12805e (1963); S. Huenig & L. Geldern, Chem. Ber. 96, 3105 (1963); b) K. Körmendy, P. Sohar, A. Pfisztner-Freud & F. Ruff, Acta chim. Acad. Sci. Hung. 60, 151 (1969).
- [102] W. Köhler, M. Bubner & G. Ulbricht, Chem. Ber. 100, 1073 (1967) und dort zitierte Literatur.
- [103] W. Flitsch & H. Peters, Chem. Ber. 102, 1304 (1969).
- [104] a) G. Mukherjee-Müller, S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, K. Bernauer, P. Schönholzer & J.J. Daly, Helv. 62, 768 (1979); b) G. Mukherjee-Müller & H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [105] J.T. Clerc, E. Pretsch & S. Sternhell, "¹³C-Kernresonanzspektroskopie", Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1973, S. 94.
- [106] H. Ulrich, "Cycloaddition Reactions with Heterocumulenes", Vol. 9 der Serie "Organic Chemistry" (A.T. Blomquist, Editor), Academic Press, New York 1967.
- [107] U. Schmid, H. Heimgartner & H. Schmid, Helv. 62, 160 (1979).
- [108] U. Schmid, Dissertation Universität Zürich 1978.

- [109] S. Chaloupka, H. Heimgartner, H. Schmid, H. Link, P. Schönholzer & K. Bernauer, *Helv.* 59, 2566 (1976).
- [110] R. Gompper & W. Elser, *Angew. Chem.* 79, 382 (1967);
R. Gompper, B. Wetzol & W. Elser, *Tetrahedron Letters* 1974, 5519.
- [111] B. Wetzol, Dissertation Universität München 1970.
- [112] R. Gompper & B. Wetzol, *Tetrahedron Letters* 1971, 529.
- [113] E. Schaumann, S. Sieveking & W. Walter, *Tetrahedron Letters* 1974, 209; *Tetrahedron* 30, 4147 (1974); *Chem. Ber.* 107, 3589 (1974); E. Schaumann & S. Sieveking, *Liebigs Ann. Chem.* 1976, 2284.
- [114] E. Schaumann, A. Röhr, S. Sieveking & W. Walter, *Angew. Chem.* 87, 486 (1975).
- [115] E. Schaumann, E. Kausch, J.-P. Imbert & G. Adiwidjaja, *Chem. Ber.* 111, 1475 (1978).
- [116] E. Schaumann & E. Kausch, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1560.
- [117] E. Schaumann, E. Kausch & E. Rossmanith, *Liebigs Ann. Chem.* 1978, 1543.
- [118] R. Gompper & D. Lach, *Angew. Chem.* 83, 46 (1971); H.G. Viehe, Z. Janousek, R. Gompper & D. Lach, *ibid.* 85, 581 (1973); R. Gompper, J. Schelble & C.S. Schneider, *Tetrahedron Letters* 1978, 3897.
- [119] E. Schaumann, E. Kausch & W. Walter, *Chem. Ber.* 107, 3574 (1974).
- [120] E. Schaumann, E. Kausch, S. Grabley & H. Behr, *Chem. Ber.* 111, 1486 (1978).

- [121] G.C. Levy & G.L. Nelson, "Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance", Wiley-Interscience, New York 1972, S. 133.
- [122] Siehe [105], S. 72.
- [123] E. Schaumann, E. Kausch, J.-P. Imbert, K.-H. Klaska & R. Klaska, J. chem. Soc. Perkin II 1977, 466.
- [124] Siehe [37], S. 274.
- [125] V. Nair & K.H. Kim, J. org. Chemistry 40, 1348 (1975).
- [126] W.D. Ollis & Ch.D. Ramsden, Adv. heterocycl. Chemistry 19, 1 (1976).
- [127] A.C. Davis & A.L. Levy, J. chem. Soc. 1951, 2419.
- [128] L.J. Bellamy, "The Infrared Spectra of Complex Molecules", Chapman and Hall, London 1975, S. 399.
- [129] E. Ware, Chem. Rev. 46, 403 (1950).
- [130] H. Giezendanner, H. Heimgartner, B. Jackson, T. Winkler, H.-J. Hansen & H. Schmid, Helv. 56, 2611 (1973); N. Gakis, H. Heimgartner & H. Schmid, ibid. 58, 748 (1975).
- [131] H.-O. Kalinowski & H. Kessler, Angew. Chem. 86, 43 (1974).
- [132] R. Granger, H. Orzalessi & Y. Robbe, Trav. Soc. Pharmac. Montpellier 25, 305 (1965); 28, 47 (1968); Chem. Abstr. 66, 18687b (1967); 70, 24392 (1969).
- [133] E. Schaumann, E. Kausch, K.-H. Klaska & B. Metz, Naturwissenschaften 64, 528 (1977).

- [134] E. Schaumann, S. Grabley, K.-D. Seidel & E. Kausch, Tetrahedron Letters 1977, 1351.
- [135] E. Schaumann, E. Kausch & W. Walter, Chem. Ber. 110, 820 (1977).
- [136] U. Schmid, H. Heimgartner, H. Schmid & W.E. Oberhänsli, Helv. 59, 2768 (1976).
- [137] J.W. Lown & J.C.N. Ma, Canad.J. Chemistry 45, 939 (1967).
- [138] E. Schaumann, E. Kausch, K.-H. Klaska, R. Klaska & O. Jarchow, J. heterocycl. Chemistry 14, 857 (1977).
- [139] A. Dondoni & A. Battaglia, J. chem. Soc. Perkin II 1975, 1475.
- [140] J.E. Scott & G. Henderson, Biochem. J. 109, 209 (1968); P. Edmann, Acta chem. scand. 1950, 277; A.F. McKay, C. Podesva & M.E. Kreling, J. org. Chemistry 27, 2884 (1962).
- [141] W. Walter & P.M. Hell, Angew. Chem. 77, 720 (1965).
- [142] E.Schaumann & S. Grabley, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1568.
- [143] H.E. Winberg & D.D. Coffman, J. Amer. chem. Soc. 87, 2776 (1965).
- [144] D. Martin & W. Mucke, Liebigs Ann. Chem. 682, 90 (1965).
- [145] A.C. Veronese, C. di Bello, F. Filira & F. d'Angeli, Gazz. chim. ital. 101, 569 (1971).
- [146] U. Kraatz, Liebigs Ann. Chem. 1976, 412.
- [147] H. Ulrich, B. Tucker & A.A.R. Sayigh, J. Amer. chem.

Soc. 94, 3484 (1972).

- [148] D.St.C. Black & K.G. Watson, Austral. J. Chemistry 26, 2473 (1973).
- [149] R. Huisgen, R. Grashey, H. Knupfer, R. Kunz & M. Seidel, Chem. Ber. 97, 1085 (1964).
- [150] J.R. Carson, G.I. Poos & H.R. Almond, jr., J. org. Chemistry 30, 2225 (1965).
- [151] G. Schwenker & R. Kolb, Tetrahedron 25, 5437 (1969).
- [152] I. Fleming, "Frontier Orbitals and Organic Chemical Reactions", J. Wiley & Sons, London 1976, S. 165.
- [153] Siehe [106], S. 240ff.
- [154] R. Huisgen, Angew. Chem. 75, 604 (1963).
- [155] H. Seidl, R. Huisgen & R. Grashey, Chem. Ber. 102, 926 (1969).
- [156] R. Huisgen, R. Grashey & E. Steingruber, Tetrahedron Letters 1963, 1441; J.W. Lown, Rec. chem. Progress 32, 51 (1971).
- [157] B. Jackson, N. Gakis, M. Märky, H.-J. Hansen, W. von Philipsborn & H. Schmid, Helv. 55, 916 (1972).
- [158] E. Lieber, C.N. Pillai & R.D. Hites, Canad. J. Chemistry 35, 832 (1957); vgl. auch R. Neidlein & K. Salzmann, Synthesis 1975, 52.
- [159] R. Huisgen, R. Grashey, M. Seidel, H. Knupfer & R. Schmidt, Liebigs Ann. Chem. 658, 169 (1962).

- [160] E. Schaumann, H. Behr & G. Adiwidjaja, Liebigs Ann. Chem. im Druck.
- [161] G. Mukherjee-Müller, H. Heimgartner & H. Schmid, Helv. 62, 1429 (1979).
- [162] a) I.C. Kogon, J. Amer. chem. Soc. 78, 4911 (1956);
b) W.A. Schroeder, P.E. Wilcox, K.N. Trueblood & A.O. Dekker, Liebigs Ann. Chem. 23, 1740 (1951).
- [163] N. Naulet, M.L. Filleux, G.J. Martin & J. Pornet, Org. magn. Res. 7, 326 (1975).
- [164] R. Richter, Chem. Ber. 102, 938 (1969).
- [165] B.A. Arbuzov & N.N. Zobova, Synthesis 1974, 461.
- [166] R. Richter, Chem. Ber. 101, 3002 (1968); R. Richter & W.-P. Trautwein, ibid. 102, 931 (1969).
- [167] H. Ulrich, B. Tucker & A.A.R. Sayigh, Angew. Chem. 80, 281 (1968).
- [168] E. Schaumann & S. Grabley, Chem. Ber. im Druck.
- [169] B. Krieg & H. Lautenschläger, Liebigs Ann. Chem. 1976, 1465.
- [170] M.E. Dyen & D. Swern, Chem. Rev. 67, 197 (1967); vgl. auch A. Huth & F. Neubauer, Liebigs Ann. Chem. 1979, 56 und dort zitierte Literatur.
- [171] F.P. Woerner, H. Reimlinger & R. Merényi, Chem. Ber. 104, 2786 (1971); A. Hassner, A.S. Miller & M.J. Hadda-

din, Tetrahedron Letters 1972, 1353; A. Hassner, M.J. Haddadin & A.B. Levy, *ibid.* 1973, 1015.

- [172] H. Heimgartner, P. Gilgen, U. Schmid, H.-J. Hansen, H. Schmid, K. Pfoertner & K. Bernauer, *Chimia* 26, 424 (1972); s. auch [26].
- [173] M. Rens, Dissertation Université Catholique de Louvain 1973.
- [174] R. Huisgen, E. Funke, F.C. Schaefer & R. Knorr, *Angew. Chem.* 79, 321 (1967); H.O. Bayer, R. Huisgen, R. Knorr & F.C. Schaefer, *Chem. Ber.* 103, 2581 (1970).
- [175] E. Funke & R. Huisgen, *Chem. Ber.* 104, 3222 (1971).
- [176] R. Huisgen, H. Gotthardt, H.O. Bayer & F.C. Schaefer, *Chem. Ber.* 103, 2611 (1970).
- [177] J. Lukáč, H. Heimgartner & H. Schmid, *Chimia* 31, 138 (1977); J.A. Myers, W.W. Wilkerson & S.L. Council, *J. org. Chemistry* 40, 2875 (1975); H. Matsukubo & H. Kato, *Bull. chem. Soc. Japan* 49, 3333 (1976).
- [178] J. Lukáč, J.H. Bieri & H. Heimgartner, *Helv.* 60, 1657 (1977).
- [179] H. Gotthardt & B. Christl, *Tetrahedron Letters* 1968, 4743; H. Gotthardt, C.M. Weissshuhn & B. Christl, *Chem. Ber.* 109, 740 (1976); H. Gotthardt & C.M. Weissshuhn, *ibid.* 111, 2021 (1978).
- [180] F. Boberg & J. Knoop, *Liebigs Ann. Chem.* 708, 148 (1967); C.Th. Pedersen & J. Møller, *Acta chem. Scand.* 26, 250 (1972).

- [181] E. Schaumann & H. Mrotzek, Tetrahedron 35, 1965 (1979).
- [182] E.V. Dehmlov, Tetrahedron Letters 1967, 5177.
- [183] F. Toda, T. Mitote & K. Akagi, Chem. Commun. 1969, 228.
- [184] a) M.A. Steinfels, Dissertation Universität Zürich 1972;
b) V. Bilinski, Dissertation Universität Zürich 1975 und dort zitierte Literatur.
- [185] A.S. Dreiding & M.A. Steinfels, Helv. 55, 702 (1972);
V. Bilinski, M.A. Steinfels & A.S. Dreiding, ibid. 55, 1075 (1972); M.A. Steinfels, H.W. Krapf, P. Riedl, J. Sauer & A.S. Dreiding, ibid. 55 1759 (1972).
- [186] Th. Eicher & S. Böhm, Tetrahedron Letters 1972, 2603;
M.H. Rosen, I. Fengler & G. Bonet, ibid. 1973, 949.
- [187] Th. Eicher, J.L. Weber & G. Chatila, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1203; vgl. auch Th. Eicher & J.L. Weber, Tetrahedron Letters 1973, 1541; 1974, 1381 und 3409.
- [188] Th. Eicher & D. Krause, Tetrahedron Letters 1979, 1213.
- [189] a) Th. Eicher, F. Abdesaken, G. Franke & J.L. Weber, Tetrahedron Letters 1975, 3915; b) Th. Eicher, G. Franke & F. Abdesaken, ibid. 1977, 4067.
- [190] R. Breslow, Th. Eicher, A. Krebs, R.A. Peterson & J. Posner, J. Amer. chem. Soc. 87, 1320 (1965); J.W. Lown & K. Matsumoto, Canad. J. Chemistry 49, 1165 (1971).
- [191] Th. Eicher & S. Böhm, Chem. Ber. 107, 2186 und 2238 (1974).

- [192] Th. Eicher, J.L. Weber & J. Kopf, Liebigs Ann. Chem. 1978, 1222.
- [193] A. Hassner & A. Kascheres, J. org. Chemistry 37, 2328 (1972).
- [194] S. Chaloupka & H. Heimgartner, Chimia 32, 468 (1978).
- [195] S. Chaloupka & H. Heimgartner, Helv. 62, 86 (1979).
- [196] H.L. Ammon, J. Amer. chem. Soc. 95, 7093 (1973).
- [197] V. Bilinski & A.S. Dreiding, Helv. 57, 2525 (1974).
- [198] A.G. Hortmann & D.A. Robertson, J. Amer. chem. Soc. 89, 5974 (1967).
- [199] H.J. Nestler & H. Bestian, Liebigs Ann. Chem. 1974, 460; vgl. auch H.W. Heine, G.J. Blosick & G.B. Lowrie III, Tetrahedron Letters 1968, 4801.
- [200] a) M.J. Strauss, Chem. Rev. 70, 667 (1970) und dort zitierte Literatur; b) E. Buncl & J.G.K. Webb, Canad. J. Chemistry 50, 129 (1972); 52, 630 (1974); E. Buncl, W. Eggimann & H.W. Leung, Chem. Commun. 1977, 55.
- [201] M. Kimura, M. Kawata & M. Nakadate, Chemistry & Ind. 1965, 2065; M. Kimura, M. Kawata, M. Nakadate, N. Obi & M. Kawazoe, Chem. pharm. Bull. 16, 634 (1968).
- [202] H. Günther, "NMR.-Spektroskopie", Thieme-Verlag, Stuttgart 1973, S. 350.
- [203] B.P. Chandrasekhar & H. Heimgartner, in Vorbereitung.

- [204] a) M. Akatsuka, Yakugaku Zasshi 83, 440 (1963); Chem. Abstr. 59, 7443b (1963); b) J. Dregeris, U. Ronis, J. Popelis & J. Freimanis, Zh. Obshch. Khim. 42, 2077 (1972); Chem. Abstr. 78, 43103p (1973); vgl. auch B.D. Tilak & P.R. Venkateswaran, Chimia 1968, Suppl. 95.
- [205] J. Dregeris, S. Bite, J. Freimanis & H. Sparina, Zh. Obshch. Khim. 45, 123 (1975); K. Bernäuer, E. Boehni & J. Borgulya, Deutsch. Offenlegungsschrift 2.456.655 (1975); Chem. Abstr. 83, 178642n (1975).
- [206] I. Moriguchi, S. Fushimi & N. Kaneniwa, Chem. pharm. Bull. 20, 411 (1972); B.K. Das & B. Majee, J. Indian chem. Soc. 45, 1054 (1968).
- [207] K. Flickentscher, Arch. Pharm. 302, 119 (1969).
- [208] A. H. Khan & J.S. Driscoll, J. med. Chemistry 19, 313 (1976).
- [209] L. Libera & H. Bretschneider, Z. Chemie 9, 470 (1969).
- [210] T. Nogami, K. Yoshihara & S. Nagakura, Bull. chem. Soc. Japan 45, 122 (1972).
- [211] W. Oppolzer, Angew. Chem. 89, 10 (1977).
- [212] H. Greuter, H. Schmid & Gy. Fráter, Helv. 60, 1701 (1977); Y. Nakamura, J. Zsindely & H. Schmid, ibid. 60, 247 (1977).
- [213] A.C. Bazan, J.M. Edwards & U. Weiss, Tetrahedron Letters 1977, 147; T. Kametani, Y. Kato, T. Honda & K. Fukumoto, J. Amer. chem. Soc. 98, 8185 (1976); L.H. Klemm, T.M. McGuire & K.W. Gopinath, J. org. Chemistry 41, 2571 (1976); H.W. Gschwend, M.J. Hillman, B. Kisis & R.K.

Rodebaugh, *ibid.* 41, 104 (1976).

- [214] J.T. Pinhey & S. Sternhell, *Tetrahedron Letters* 1963, 275; D.W. Cameron, D.G.J. Kingston, N. Sheppard & Todd, *J. chem. Soc.* 1964, 98.
- [215] a) H.W. Gschwend & H.-P. Meier, *Angew. Chem.* 84, 291 (1972); H.W. Gschwend, A.O. Lee & H.-P. Meier, *J. org. Chemistry* 38, 2169 (1973); b) Gy. Fráter, *Tetrahedron Letters* 1976, 4517.
- [216] W. Oppolzer & W. Fröstl, *Helv.* 58, 590 (1975); W. Oppolzer, R. Achini, E. Pfenninger & H.P. Weber, *ibid.* 59, 1186 (1976).
- [217] a) H. Alper & S. Wollowitz, *J. Amer. chem. Soc.* 97, 3541 (1975); b) H. Alper & J.E. Prickett, *Chem. Commun.* 1976, 191, 483 und 983; c) *idem.*, *Tetrahedron Letters* 1976, 2589; d) *idem.*, *Inorg. Chemistry* 16, 67 (1977); e) H. Alper, J.E. Prickett & S. Wollowitz, *J. Amer. chem. Soc.* 99, 4330 (1977).
- [218] K. Hayashi, K. Isomura & H. Taniguchi, *Chemistry Letters* 1975, 1011.
- [219] K. Isomura, K. Uto & H. Taniguchi, *Chem. Commun.* 1977, 664.
- [220] Y. Nakamura, K. Bachmann, H. Heimgartner, H. Schmid & J.J. Daly, *Helv.* 61, 589 (1978).
- [221] A. Inada, H. Heimgartner & H. Schmid, *Tetrahedron Letters* 1979, 2983.
- [222] F. Bellamy, *Chem. Commun.* 1978, 998.

- [223] A. Hassner, C.A. Bunnell & K. Haltiwanger, J. org. Chemistry 43, 57 (1978).
- [224] K. Dietliker, U. Schmid, G. Mukherjee-Müller & H. Heimgartner, Chimia 32, 164 (1978).
- [225] R. Merényi in "Iminium Salts in Organic Chemistry" (H. Böhme & H.G. Viehe, Editors), Vol. 9, Part I der Serie "Adv. in Organic Chemistry" (E.C. Taylor, Editor), Wiley-Interscience, New York 1976, S. 23.
- [226] J.V. Dubsy & A. Rabas, Collect. Trav. chim. Tcheosl. 1, 528 (1929); M. Schmid, H.-J. Hansen & H. Schmid, Helv. 56, 105 (1973).
- [227] C.W. Reimann, S. Block & A. Perloff, Inorg. Chemistry 5, 1185 (1966); H.S. Preston & C.H.L. Kennard, Chem. Commun. 1967, 708.
- [228] a) Yu.A. Sokolova, L.O. Atovmyan & M.A. Porai-Koshits, Zh. Strukt. Khim. 7, 855 (1966); b) H. Lynton & M.C. Sears, Canad. J. Chemistry 49, 3418 (1971).
- [229] B.K.S. Lundberg, Acta crystallogr. 21, 901 (1966).
- [230] A.B. Ablov & T.I. Malinovskii, Dokl. Akad. Nauk S.S.S.R. 123, 677 (1958); Structure Reports 22, 714 (1958).
- [231] I. Agrell, Acta chem. Scand. 24, 1247 (1970).
- [232] A.F. Cameron, D.W. Taylor & R.H. Nuttall, J. chem. Soc. (A) 1971, 3402.
- [233] L. Fanfani, A. Nunzi & P.F. Zanazzi, Acta crystallogr. (B) 28, 323 (1972).
- [234] B.C. Wang & B.M. Craven, Chem. Commun. 1971, 290.

- [235] S. Chaloupka, K. Dietliker & H. Heimgartner, unveröffentlichte Ergebnisse.
- [236] a) L. Salem, J. Amer. chem. Soc. 96, 3486 (1974);
b) K.N. Houk, J. Sims, R.E. Duke, jr., R.W. Strozier & J.K. George, *ibid.* 95, 7287 (1973); K.N. Houk, J. Sims, C.R. Watts & L.J. Luskus, *ibid.* 95, 7301 (1973); c) P. Caramella & K.N. Houk, *ibid.* 98, 6397 (1976); d) K.N. Houk, Topics in Current Chemistry 79, 1 (1979).
- [237] A. Orahovats, B. Jackson, H. Heimgartner & H. Schmid, *Helv.* 56, 2007 (1973).
- [238] P. Gilgen, H.-J. Hansen, H. Heimgartner, W. Sieber, P. Uebelhart, H. Schmid, P. Schönholzer & W.E. Oberhänsli, *Helv.* 58, 1739 (1975).
- [239] K. Burger & J. Fehn, *Angew. Chem.* 83, 762 (1971); *Chem. Ber.* 105, 3814 (1972); K. Burger, W. Thenn & E. Müller, *Angew. Chem.* 85, 149 (1973); K. Burger, J. Albanbauer & F. Manz, *Chem. Ber.* 107, 1823 (1974).
- [240] K. Burger, W.-D. Roth & K. Neumayr, *Chem. Ber.* 109, 1984 (1976).
- [241] K. Burger & K. Einhellig, *Chem. Ber.* 106, 3421 (1973).

